

**Untersuchungen zur Inaktivierung und Elimination
von Secretin und Cholecystokinin unter besonderer Berück-
sichtigung der Halbwertszeit und der Sekretionskinetik
des exokrinen Pankreas**

Irene Hempen

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0097

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Untersuchungen zur Inaktivierung und Elimination von
Secretin und Cholecystokinin unter besonderer Berücksichtigung der Halb-
wertszeit und der Sekretionskinetik des exokrinen Pankreas

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irene Hempen
aus Winhöring

München 1977

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, sta 120/4



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	8
3. Ergebnisse	11
3.1. Vorversuche: Testung von Secretinpräparationen	11
3.2. Inkubationsversuche	13
3.2.1. Inkubation von Secretin mit heparinisiertem Blut	13
3.2.2. Inkubation von CCK mit heparinisiertem Blut	14
3.2.3. Inkubation von Secretin und CCK mit 0,3 % Humanalbuminlösung	14
3.3. Vergleich der biologischen Aktivität von Secretin und CCK vor und nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici	14
3.3.1. Infusion von Secretin	14
3.3.2. Infusion von CCK	15
3.4. Vergleich der biologischen Aktivität von Secretin und CCK vor und nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren	16
3.4.1. Infusion von Secretin in die V. femoralis	16
3.4.2. Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior	17
3.4.3. Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von CCK	20
3.5. Vergleich der biologischen Aktivität von Secretin und CCK vor und nach beidseitiger Nephrektomie	22
3.5.1. Infusion von Secretin in die V. femoralis	22
3.5.2. Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior	23
3.5.3. Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von Secretin	26
3.5.4. Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior	28
3.5.5. Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von CCK	30

		Seite
4.	Diskussion	33
5.	Zusammenfassung	41
6.	Tabellarischer Anhang	43
7.	Literaturverzeichnis	59

1. Einleitung

Die gastrointestinalen Polypeptidhormone Secretin und Cholecystokinin wurden seit ihrer Entdeckung bezüglich ihrer Wirkungsweise auf die einzelnen Zielorgane eingehend untersucht. Auch ihr Vorkommen in definierten Zellen des oberen Gastrointestinaltrakts wurde nachgewiesen, der Mechanismus ihrer Freisetzung von vielen Autoren dargestellt. Dagegen liegen nur wenige Arbeiten zur Inaktivierung und Elimination von Secretin und Cholecystokinin vor, bei welchen hochgereinigtes natürliches oder synthetisches Secretin und hochgereinigtes natürliches Cholecystokinin verwendet wurden. Die vorliegende Untersuchung soll dazu beitragen, die Frage der Inaktivierung und Elimination der beiden Hormone unter besonderer Berücksichtigung der Sekretionskinetik und der Halbwertszeit von Secretin und Cholecystokinin zu klären.

Secretin wurde von BAYLISS und STARLING (1902) entdeckt, in chemisch reiner Form von JORPES et al. (1962) dargestellt, die molekulare Struktur von MUTT und JORPES (1966) aufgedeckt und das Hormon im selben Jahr noch synthetisiert (BODANSZKY et al. 1966). Allerdings war dieses Secretin auf Grund von Nebenprodukten in seiner Wirkung schwächer als natürliches Secretin. Durch zusätzliche Reinigungsprozesse (ONDETTI et al. 1968) und eine neue Art der Synthese (WÜNSCH et al. 1972) wurde schließlich ein biologisch voll aktives synthetisches Hormon erhalten.

Das basische Secretinmolekül besteht aus 27 Aminosäuren, von denen 14 in gleicher Position vorkommen wie im Glucagonmolekül, das aus 29 Aminosäuren aufgebaut ist. Durch Anwendung von Rotationsdispersion und Circular dichroismus wurde zwischen Position 5 und 13 der Aminosäuresequenz eine Helixstruktur nachgewiesen, die durch beide Enden stabilisiert wird (BODANSZKY et al. 1969). Durch diese besondere Konformation ist es verständlich, daß Secretin nur als intaktes Molekül biologisch wirksam ist (GROSSMAN 1969).

Durch immunofluoreszenztechnische Untersuchungen (POLAK et al. 1971) wurde Secretin in den kleinen Granula der S-Zellen (small granule cells) nachgewiesen. Diese finden sich überwiegend im Duodenum, dort größtenteils in der Übergangszone der Schleimhaut, die den unteren Anteil der Zotten und den oberen Anteil der Krypten umfaßt.

Da Secretin im Serum bis jetzt nicht chemisch bestimmt werden kann, muß es entweder auf Grund seiner biologischen Aktivität (CLARK et al. 1967; LEHNERT 1970 a; SCRATCHERD et al. 1975) oder an Hand von Radioimmunoassays nachgewiesen werden. Der biologische Nachweis ist allerdings bei niedrigen Serumkonzentrationen nicht möglich. Er erfolgt indirekt über den Parameter der Volumen- und Bikarbonatsekretion. Diese sogenannte hydrokinetische Wirkung von Secretin (HARPER 1967) erfolgt durch Stimulation der Schaltstück-, Isthmusepithel- und zentroazinarären Zellen, welche Wasser und Elektrolyte sezernieren. Sekretionsvolumen (GROSSMAN 1958) und Bikarbonatmenge (PETERSEN 1970) sind dem Logarithmus der angewandten Dosis direkt proportional. Für die geringe Eiweißmenge, die nach Secretinstimulation im Pankreassekret nachweisbar ist, läßt sich keine Dosiswirkungsbeziehung erstellen. Die ausgeschiedene Eiweißmenge bleibt unabhängig von der Höhe des Reizes konstant. Lediglich nach einer längeren Sekretionspause kann durch eine Secretininjektion im Pankreassekret ein hoher Eiweiß- und Enzymgehalt beobachtet werden. Dieser "Washing-out"-Effekt (BABKIN 1950) wird durch Ausspülung von Enzymen aus den Azini erklärt (HUBEL 1972). Er ist bei Spezies mit fehlender oder nur geringer Basalsekretion wie Hund oder Katze besonders ausgeprägt.

Die Injektion von Secretin bewirkt nach einer Latenzzeit von 30 - 60 Sekunden einen Anstieg der Sekretionsrate, die nach 1-2 Minuten ihr Maximum erreicht. Höhe und Dauer dieses Maximums sind von der injizierten Secretinmenge abhängig. Danach fällt die Sekretionsrate exponentiell ab (LEHNERT et al. 1972).

Die radioimmunologische Bestimmung von Secretin bereitet Schwierigkeiten, da im Secretinmolekül kein Tyrosinrest vorkommt, an den $^{125}\text{-J}$ gekoppelt werden kann. YOUNG et al. (1968), BODEN und CHEY (1973), HOLOHAN et al. (1973) und TAI und CHEY (1976) markierten den N-terminalen Histidinrest. BLOOM und OGAWA (1973) umgingen diese Schwierigkeit durch Ersatz des Phenylalanins in Position 6 des Moleküls durch Tyrosin. Der Vorteil von $^{125}\text{-J-6-Tyr-Secretin}$ besteht in einer Verkürzung der Reaktionszeit bei der Jodierung und einer Verbesserung der Jodierbarkeit. Nachteilhaft ist jedoch die verminderte Immunoreaktivität des markierten $^{125}\text{-J-6-Tyr-Secretins}$ (STRAUS et al. 1975).

Das Hormon Cholecystokinin wurde auf Grund seiner Eigenschaft, die Gallenblase zu kontrahieren, entdeckt (IVY und OLDBERG 1928). Das Hormon, welches das Pankreas zur Enzymsekretion anregt und daher von HARPER und RAPER (1943) als "Pankreozymin" bezeichnet worden ist, wurde 15 Jahre später entdeckt. Von JORPES und MUTT (1966) wurde bewiesen, daß Cholecystokinin mit Pankreozymin identisch ist, und von GROSSMAN (1971) als einheitliche Nomenklatur Cholecystokinin (CCK) vorgeschlagen, da die Wirkung auf die Gallenblase früher entdeckt worden war.

Die Aminosäuresequenz von CCK ist bekannt (MUTT und JORPES 1968). Im Gegensatz zu Secretin ist die biologische Aktivität von CCK nicht an die Intaktheit des Gesamtmoleküls gebunden (BODANSZKY et al. 1970). Das aktive Zentrum von CCK liegt im C-terminalen Ende des Moleküls (JORPES und MUTT 1970). Das C-terminale Oktapeptid von CCK ist bezüglich seines ekbolischen und cholecystokinetischen Effekts 10 mal stärker wirksam (auf Gewichtsbasis) als das ganze Molekül. Das längste bis jetzt synthetisch hergestellte Fragment ist das C-terminale Dodekapeptid, das kürzeste biologisch voll wirksame Fragment ist das Heptapeptid (ONDETTI et al. 1970). Das C-terminale Pentapeptid hat Cholecystokinin mit Gastrin und Caerulein gemeinsam.

CCK, das in den sogenannten I-Zellen (intermediate granule cells) gebildet wird (BUSSOLATI et al. 1971), weist nahezu die gleiche Verteilung im oberen Gastrointestinaltrakt auf wie Secretin (HARPER 1967).

Der Vergleich der Wirkung von CCK auf Pankreas und Gallenblase ergab beim Menschen, daß die Pankreassekretion ein weit empfindlicherer Parameter ist als die Gallenblasenkontraktion (MALAGELADA et al. 1973). Deshalb wurde bei den vorliegenden Untersuchungen die Enzymsekretion (ekbolische Wirkung) als Parameter für die biologische Wirksamkeit herangezogen. Neben seiner ekbolischen besitzt CCK auch eine hydrokinetische Wirkung auf das Pankreas, welche jedoch bei Tieren mit fehlender oder nur geringer Basalsekretion (Katze, Hund) nicht ausreicht, um die durch CCK ausgeschütteten Enzyme auszuschwemmen. Deshalb ist bei experimentellen Untersuchungen mit diesen Tieren eine gleichzeitige Secretininfusion erforderlich. Die durch CCK stimulierte Enzymsekretion ist dosisabhängig und reproduzierbar. Lediglich nach einer ekbolischen Stimulationspause wird - auch nach erfolgtem Secretin-Washing-out - durch CCK eine höhere Enzymmenge erhalten als innerhalb einer Stimulationsperiode (LEHNERT 1970a). Amylase, Lipase und Trypsin werden parallel zueinander und zur Proteinkonzentration sezerniert (HELLMANN 1970).

Nach CCK-Injektion (und gleichzeitiger Secretininfusion) steigt die Protein- und Enzymsekretionsrate nach einer Latenzzeit von 30 - 60 Sekunden steil an und erreicht nach etwa 2 Minuten ihr Maximum, dessen Höhe und Dauer von der injizierten CCK-Dosis abhängig sind. Danach fällt die Protein- und Enzymsekretionsrate in Form einer Exponentialfunktion ab (LEHNERT et al. 1972).

Die radioimmunologische Bestimmung von CCK bereitet wegen der schlechten Jodierbarkeit des Schwefel-Tyrosyl-Restes und der geringen Antigenwirksamkeit des Moleküls Schwierigkeiten (BLOOD 1974). Dem ersten radioimmunologischen Nachweis durch YOUNG et al. (1969) folgten erst nach längerer Pause weitere - inzwischen empfindlichere - Assays (REEDER et al. 1973; GO und CATALAND 1974; HARVEY et al. 1974).

Im Gegensatz zu anderen Hormonen sind Polypeptidhormone instabil, da sie durch ubiquitär vorkommende Proteasen rasch inaktiviert und auch über die Nieren eliminiert werden können. GREENGARD et al. (1941 a) postulierten dagegen eine spezifische "Secretinase" im Serum, da Secretin bei Inkubation mit Blut seine Aktivität verlor, eine Proteaseaktivität im Plasma jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Dabei muß allerdings betont werden, daß die Autoren unreine Secretinpräparationen verwendet haben. ROGERS (1951), der ebenfalls die Inaktivierung von Secretin im Blutplasma untersuchte, fand, daß die Secretinaseaktivität durch Zugabe von Chloroform gesteigert und durch Sojabohnentrypsininhibitor gehemmt wurde. Da Secretin durch kristallines Pepsin inaktiviert wurde, schloß ROGERS (1951), daß die "Secretinase" möglicherweise eine Plasmaprotease und identisch mit Plasmin sei. Früh schon wurde in Gegenwart proteolytischer Enzyme eine Labilität von Secretin festgestellt (AGREN und HAMMERSTEN 1937), die auch von BRIDGE-WATER et al. (1962) bestätigt wurde. Die proteolytische Spaltung von Secretin wurde inzwischen an Hand der Trypsin- und Thrombinspaltung belegt (MUTT und JORPES 1968), das Vorkommen einer spezifischen "Secretinase" ist jedoch unwahrscheinlich. Spätere Untersuchungen konnten eine Inaktivierung von Secretin nach Inkubation mit Blut nicht bestätigen (LEHNERT et al. 1974 b; FÜLLNER 1975).

Neben dem Serum wurde die Leber als Abbauort von Secretin diskutiert. Bei vergleichender Infusion von Secretin in eine periphere Vene und die V.portae erhielten NECHELES et al. (1959) und SKILLMAN et al. (1962) signifikant

niedrigere Sekretionsvolumina bei Infusion von Secretin in die V. portae. NECHELES zog aus diesem Grund eine "Secretinase" in der Leber in Erwägung. Spätere Untersuchungen (WAY et al. 1969; LEHNERT et al. 1974 b) ergaben eine verminderte Sekretionsantwort von Secretin nach Infusion in die V. portae nur bei niedriger Dosierung. BRIDGEWATER et al. (1962) beobachteten nach Inkubation von Secretin mit Leberextrakten eine Verminderung der biologischen Aktivität. Auf Grund des pH-Optimums schrieben sie den Effekt den Kathepsinen zu. CHEY et al. (1971) führten Perfusionsstudien mit Secretin an der isolierten Leber von Ratten durch, die mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelt worden waren. Zu definierten Zeitpunkten wurden dem Perfusat Proben entnommen, in welchen die biologische Aktivität am Parameter der Pankreassekretion bei Ratten bestimmt wurde. Verglichen mit den Kontrolltieren nahm die Halbwertszeit von Secretin bei den mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelten Tieren um das dreifache zu. DEBAS und GROSSMAN (1974) konnten dagegen keine signifikante Änderung der Sekretionsantwort auf Secretin feststellen, wenn das Hormon vor dem Zielorgan Pankreas zuerst die Leber passierte. CURTIS et al. (1976 a) verglichen die in der Zeiteinheit transportierte Secretinmenge im Plasma (radioimmunologischer Nachweis der Secretinkonzentration im Plasma; elektromagnetische Strömungsmessung) vor und nach Passage der Leber und fanden sowohl für endogen freigesetztes als auch für exogen zugeführtes Secretin keine Verminderung durch die Leberpassage. Dagegen nahm die in der Zeiteinheit transportierte Secretinmenge durch die Passage der Niere bei exogener Zufuhr von Secretin um 30 %, bei endogener Freisetzung um 45 % ab.

Diese Ergebnisse stehen mit den Untersuchungen von LEHNERT et al. (1974 a,b) in Einklang, die die Sekretionsantwort des Pankreas nach Injektion von Secretin in die V.femoralis und die A. renalis miteinander verglichen. Dabei nahm die Pankreassekretion um 74 % ab, wenn Secretin in die A. renalis verabreicht wurde. Gleichzeitig bewiesen die Autoren, daß auch nach Injektion von hohen Secretinmengen in die A. renalis keine Secretinaktivität im Urin vorhanden war. Eine Inaktivierung des Hormons im Urin wurde durch Inkubationsversuche ausgeschlossen. Damit wurde auch die Theorie einer "Secretinase" im Urin widerlegt (GREENGARD et al. 1941 b). Die damaligen Ergebnisse dürften auf die Verwendung unreiner Secretinpräparationen zurückzuführen sein.

Die für andere Peptidhormone wie Insulin und Glucagon vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Niere für die Elimination von Secretin (ZAHARKO et al. 1966; ASCH und WARTER 1967; CHAMBERLAIN und STIMMLER 1967; RABKIN et al. 1972; KATZ und RUBENSTEIN 1973; LEFEBVRE et al. 1974; LEFEBVRE und LUYCKX 1975, 1976; DUCKWORTH 1976 a,b).

Die Eliminationsgeschwindigkeit eines Stoffes aus dem Serum findet ihren praktischen Ausdruck in der biologischen Halbwertszeit. DOST (1968) definiert die biologische Halbwertszeit als die Zeitspanne, in der der Blutspiegel einer Substanz auf die Hälfte absinkt. Indirekt, über den Parameter der Volumensekretion, errechneten LAGERLÖF et al. (1962) beim Menschen für Secretin eine biologische Halbwertszeit von 17,9 min, HICKSON (1970) beim Schwein eine von 3-4 min, CLARK et al. (1967) bei Katzen eine von 3,3 min und LEHNERT et al. (1969, 1972) beim Hund eine von 3,2 min. In letzter Zeit liegen auch mehrere radioimmunologische Bestimmungen der Halbwertszeit von Secretin vor. BODEN et al. (1974) beschrieben beim Hund für endogen freigesetztes Secretin eine Halbwertszeit von 11,9 min. Nach Meinung der Autoren ist dieser Wert fälschlich hoch, da auch nach Beendigung der Säureinstillation noch Säure im Duodenum vorhanden war, welche die endogene Secretinfreisetzung stimulierte. Bei exogener Secretinzufuhr wurde eine Halbwertszeit von 2,8 min errechnet. RAYFORD et al. (1975 a) wiesen beim Hund eine Halbwertszeit von 2,5 min nach. CURTIS et al. (1976 b) erhielten - ebenfalls beim Hund - für endogen freigesetztes Secretin einen Zeitwert von 2,85 min, für exogen zugeführtes Secretin einen von 2,45 min. KOLTS und McGUIGAN (1977) wiesen nach exogener Secretinzufuhr eine Halbwertszeit von 4,06 min beim Menschen nach.

Für CCK wurde von GREENGARD et al. (1944) und NARDI et al. (1963) wie für Secretin eine Inaktivierung im Serum beschrieben, die aber durch spätere Untersuchungen nicht mehr bestätigt werden konnte (HARTIALA und GERSHBEIN 1970; LEHNERT et al. 1974 b).

Von HARTIALA und GERSHBEIN (1970) wurde eine Inaktivierung von CCK durch Hundeleberextrakte beobachtet. Nach Gabe von CCK in die V. portae und V. femoralis ergab sich jedoch kein Unterschied in der Eiweiß- und Enzymsekretion, so daß der Leber bei der Inaktivierung von CCK (als Gesamtmolekül) keine Bedeutung zukommt (BRIDGEWATER et al. 1963; WAY et al. 1969; BERRY und FLOWER 1971; LEHNERT et al. 1974 b). Dagegen scheinen kleinere

Peptidfragmente wie das C-terminale Oktapeptid - ebenso wie Bruchstücke des Gastrins - durch die Leber inaktiviert zu werden (DEBAS und GROSSMAN 1974).

Für eine Elimination von CCK durch die Niere sprechen Untersuchungen von LEHNERT (1970a), bei denen die Protein- und Enzymsekretion des Pankreas nach Injektion von CCK in die V. femoralis mit der nach Injektion in die A. renalis verglichen wurden. Danach war die Enzymsekretion nach Injektion von CCK in die A. renalis gegenüber der nach Injektion in die V. femoralis signifikant erniedrigt. RAMUS et al. (1970) bestimmten radioimmunologisch die CCK-Spiegel in Aorta und V. renalis nach einer CCK-Infusion und erhielten in der V. renalis weit niedrigere CCK-Spiegel; sie schätzten die renale Extraktion auf 40 %. Die Untersuchungen wurden von THOMPSON et al. (1975) bestätigt, die eine renale Extraktion von 56 % angaben. Diese radioimmunologisch bestimmte Eliminationsrate befindet sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von LEHNERT et al. (1974 a,b) die eine Abnahme der biologischen Aktivität von CCK nach einer Injektion in die V. femoralis um 56 % beschrieben. Eine biologische Aktivität von CCK konnte selbst nach Injektion hoher Dosen in die A. renalis im aufgefangenen Urin nicht nachgewiesen werden. Eine Inaktivierung von CCK im Urin wurde durch Inkubationsversuche ausgeschlossen. Radioimmunologische Untersuchungen über Gastrin weisen ebenfalls auf die physiologische Bedeutung der Niere als Eliminationsort dieses Hormons hin (CLENDINNEN et al. 1971, 1973; HJELM-QUIST et al. 1972; BOOTH et al. 1973; DAVIDSON et al. 1973; 1974; GRACE et al. 1974; OLOWO - OKORUN und AMURE 1974; FALCAO et al. 1975; FENDER et al. 1975; MUNSHID et al. 1976).

Die biologische Halbwertszeit von CCK liegt nach exogener Zufuhr (Injektion) beim Hund um 1,8 min (LEHNERT et al. 1970 b), beim Menschen zwischen 1,2 und 1,7 min (ROBBERECHT et al. 1975). Radioimmunologisch errechneten beim Menschen GO und CATALAND (1974) nach exogener Zufuhr von CCK eine Halbwertszeit von 3-6 min, RAYFORD et al. (1975b) eine von 2,4 min, beim Hund eine von 2,6 min und THOMPSON et al. (1975) beim Menschen einen Zeitwert von 2,5 min. HARVEY et al. (1973) gaben nach endogener CCK-Stimulierung beim Menschen eine Halbwertszeit zwischen 5 und 7 min an.

2. Methodik

Die Versuche wurden an 73 nüchternen, im Durchschnitt 20 kg schweren Bastardhunden durchgeführt. Die Narkose erfolgte mittels Nembutal¹ (5 - Äthyl - 5 - (1-Methylbutyl) - Na - Barbiturat).

Zur Freihaltung der Luftwege und - wenn nötig - Beatmung mit einer Starlingpumpe wurde ein Trachealtubus eingeführt.

Zunächst wurde an der linken und rechten V. femoralis je eine Venaesectio durchgeführt. Eine diente der intravenösen Injektion bzw. Infusion der Peptidhormone Secretin und Cholecystokinin, die andere der Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie der Blutentnahme. Der Blutdruck wurde in der A. femoralis blutig gemessen und kontinuierlich registriert. Das Abdomen wurde entlang der Linea alba eröffnet. Der Ductus pancreaticus wurde vor seiner Einmündung in das Duodenum aufgesucht, mit einem Poly-äthylenschlauch drainiert und das Pankreassekret in Meßzylindern aufgefangen. Accessorische Gänge wurden gegebenenfalls unterbunden. Der Ductus choledochus wurde ebenfalls drainiert und distal der Inzisionsstelle möglichst duodenunah ligiert; die abgeleitete Galle wurde verworfen. Schließlich wurde noch der Pylorus unterbunden, um eine endogene Hormonfreisetzung durch Magensekret zu verhindern.

Abgesehen von der in Vorversuchen durchgeführten Testung verschiedener Secretinpräparationen und den Inkubationsversuchen wurde dieses operative Vorgehen bei den übrigen Versuchen je nach Fragestellung ergänzt.

Bei den Inkubationsversuchen wurden verschiedene Dosen von Secretin und Cholecystokinin, im folgenden mit CCK abgekürzt, mit verschiedenen Mengen heparinisierten Blutes (Vetren²) bzw. mit 0,3 % Humanalbuminlösung inkubiert und die Temperatur im Wasserbad bei 37 Grad Celsius gehalten. Die Inkubate wurden in die V. femoralis injiziert und die Sekretionsantwort mit der nach entsprechenden Dosen ohne vorherige Inkubation verglichen.

Infusionen von Secretin und CCK in die V. femoralis vor und nach Ligatur des Ductus cysticus mit der A. cystica und der Ductus hepatici.

Zu diesem Zweck wurden der Ductus cysticus mit der A. cystica und die

Ductus hepatici bei der Operation angeschlungen und im 2. Versuchsteil gallenblasen- und lebernah ligiert.

Secretininfusion in die V. femoralis sowie CCK-Injektionen in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach Ligatur sämtlicher Blutgefäße beider Nieren.

Aa. und Vv. renales wurden beidseits bereits bei der Operation angeschlungen und im 2. Versuchsteil ligiert.

Zur Injektion von CCK wurde ein Seitenast der A. pancreaticoduodenalis superior aufgesucht, freipräpariert und ein Polyäthylenkatheter eingebunden. Zur Ausschaltung des Totraums wurde nach jeder Hormoninjektion eine definierte Menge physiologischer Kochsalzlösung nachgespritzt.

Secretininfusion in die V. femoralis sowie Secretin- und CCK-Injektionen in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach Extraktion beider Nieren.

Im 2. Versuchsteil wurden die Blutgefäße systematisch freipräpariert, sorgfältig proximal und distal unterbunden und dann die Nieren extrahiert.

Zur hormonalen Stimulierung wurde synthetisches Secretin (Wünsch, 5^{19*}), natürliches Secretin (G.I.H.³) und natürliches Cholecystokinin (G.I.H.⁴) verwendet. Die Hormone wurden in 0,15 M NaCl gelöst. Mit einer Perfusionspumpe⁵ konnte eine konstante Hormonmenge pro Zeiteinheit infundiert werden.

Im Serum wurden fortlaufende Bestimmungen der Bikarbonatkonzentration nach SCRIBNER und CAILLOUETTE (1954), der Lipase (EC 3.1.1.3) nach WEBER (1965), des Bilirubins nach JENDRASSIK und CLEGHORN (1937) und des Kreatinins nach POPPER et al. (1937) durchgeführt.

Schon während des Versuches konnte das Sekretionsvolumen registriert und die Proteinabsorption des Pankreassekrets mittels eines UV-Absorptiometers (Uvicord⁶) bei 280 nm kontinuierlich aufgezeichnet werden.

Im Pankreassekret wurden Bikarbonat-, Gesamteiweiß- und Amylasekonzentration gemessen. Die Bikarbonatbestimmung erfolgte ebenfalls nach SCRIBNER und CAILLOUETTE (1954). Die Eiweißkonzentration wurde nach KIBRICK und CLEMENTS (1948) ermittelt. Die Bestimmung der Amylase (EC 3.2.1.1) wurde modifiziert nach RICK und STEGBAUER (1970) durchgeführt.

Als Parameter für die biologische Aktivität von Secretin dienten Volumen- und Bikarbonatausscheidung, für die von CCK Protein- und Amylasesekretion. Die relative Wirksamkeit wurde an Hand von Dosiswirkungskurven ermittelt, wobei Hormondosen mit gleicher Wirksamkeit miteinander verglichen wurden (LEHNERT et al. 1973, 1974 b). Die relative Wirksamkeit zweier Substanzen ist definiert als das Verhältnis gleich wirksamer Dosen (WEBER 1964). Die Dosen wurden so gewählt, daß die zu vergleichenden Werte jeweils in den geraden Bereich der Dosiswirkungskurve fielen. Die Reproduzierbarkeit der Sekretionsantwort konnte durch wiederholte Injektion gleicher Dosen festgestellt werden.

Die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von Secretin und CCK erfolgte nach LEHNERT et al. (1969, 1970 b) mittels der angegebenen Parameter. Da die Dosiszeitkurven einer Funktion 2. Ordnung folgen, ist die Halbwertszeit von Secretin und CCK inkonstant. Deshalb mußten zur Ermittlung der numerischen Werte feste Bezugspunkte gesetzt werden oder die Funktion 2. Ordnung (Hyperbel im semilogarithmischen Maßstab) annäherungsweise in 2 Funktionen 1. Ordnung aufgelöst werden (LEHNERT et al. 1969, 1970 b; MAKHLOUF 1972, REEDER et al. 1972).

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem gepaarten t-Test nach Student (RICHTERICH 1968).

- 1) Firma Abbot
- 2) Promonta Hamburg
- 3) G.I.H. Research Unit, Chem. Abteilung
Karolinska Institut Stockholm, Schweden
- 4) G.I.H. Research Unit, Chem. Abteilung
Karolinska Institut Stockholm, Schweden
- 5) Braun-Melsungen
- 6) LKB-Productor Schweden

* Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Wünsch und seiner Arbeitsgruppe für die freundliche Überlassung von synthetischem Secretin.

3. Ergebnisse

3.1. Vorversuche: Testung von Secretinpräparationen

Nach Injektion von synthetischem Secretin (Wünsch S 19) und hochgereinigtem natürlichem Secretin (G.I.H.) wurden bezüglich der Volumen- und Bikarbonatsekretion parallele Dosiswirkungskurven erhalten (Abb. 1). Da dem natürlichen Secretin zur Stabilisierung jeweils 1 mg Cysteinhydrochlorid zugesetzt ist, war ein Vergleich mit dem synthetischen Secretin auf Gewichtsbasis nicht möglich.

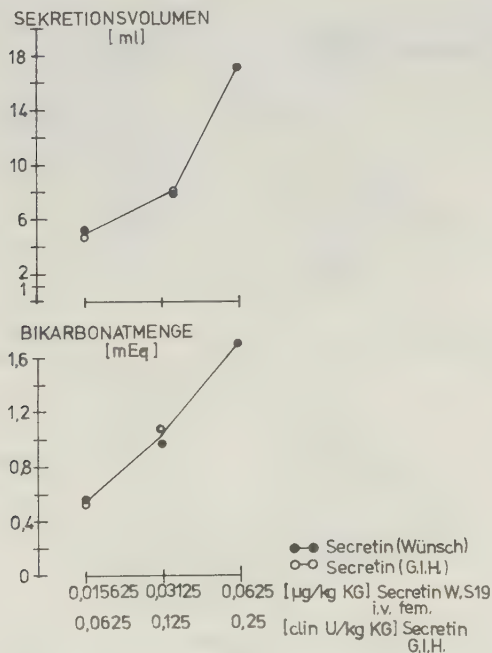


Abb. 1: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Injektion von synthetischem Secretin (Wünsch S 19) und natürlichem Secretin (G.I.H.) in die V.femoralis (Hund U IX)

Bezüglich des Parameters der Volumensekretion entsprach 1 μg Secretin (Wünsch) 3,84 clin U (G.I.H.) und bezüglich des Parameters der Bikarbonatsekretion 1 μg 3,92 clin U (vgl. Tab. 1 und Abb. 1). Dieser Befund ist mit den Ergebnissen von LEHNERT et al. (1973) vergleichbar.

Da die spezifische biologische Aktivität von synthetischem Secretin (Wünsch) vollkommen der des hochgereinigten natürlichen Secretin (ohne Cysteinhydrochloridzusatz) entspricht (LEHNERT et al. 1973) und es zudem den Vorteil der chemischen Reinheit hat, wurden die Versuche im folgenden mit synthetischem Secretin durchgeführt.

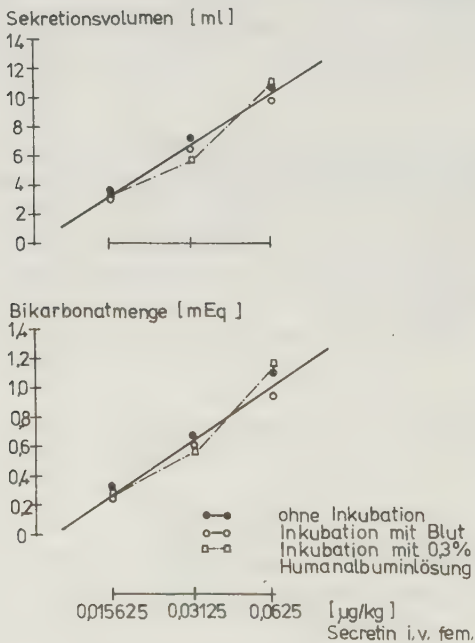


Abb. 2: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Injektion von gleich hohen Dosen Secretin, 30 min mit heparinisiertem Blut bzw. mit 0,3 % Humanalbuminlösung inkubiert bzw. ohne vorausgegangene Inkubation in die V. femoralis (Hund Q X)

3.2. Inkubationsversuche

3.2.1. Inkubation von Secretin mit heparinisiertem Blut

In dieser Gruppe (N=6) wurde Secretin in verschiedener Dosierung (0,015625 bis 0,0625 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ - entsprechend 0,0625 bis 0,250 clin U /kg KG) in unterschiedlichen Blutvolumina (10 bzw. 20 ml und 250 ml) 30 min lang bei 37° C inkubiert. Die Sekretionsvolumina und Bikarbonatmengen nach Injektion der Inkubate in die V. femoralis entsprachen denen gleich hoher Dosen ohne vorherige Inkubation (vgl. Tab. 2 und Abb. 2).

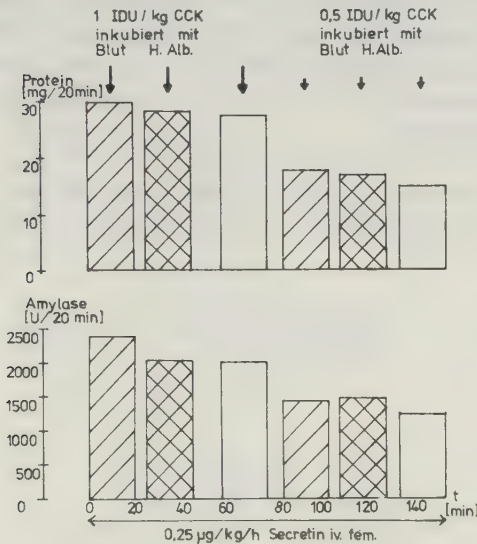


Abb. 3. Eiweiß- und Amylasesekretion nach Injektion von gleich hohen Dosen CCK, 30 min mit heparinisiertem Blut bzw. mit 0,3 % Humanalbuminlösung inkubiert bzw. ohne vorausgegangene Inkubation in die V. femoralis (Hund G XI)

3.2.2. Inkubation von CCK mit heparinisiertem Blut

In dieser Versuchsreihe (N=5) wurde CCK in verschiedener Dosierung (0,25 bis 1,0 IDU/kg KG) mit unterschiedlichen Blutvolumina (20 und 250 ml) 30 min lang bei 37° C inkubiert. Nach Injektion der Inkubate in die V. femoralis konnte kein Aktivitätsverlust (Parameter Proteinsekretion) nachgewiesen werden (siehe Tab.3 und Abb.3).

3.2.3. Inkubation von Secretin und CCK mit 0,3 % Humanalbuminlösung (N=5)

Da Peptide an den Wänden der Infusionsspritzen und -schläuche haften könnten (Insulin wird aus diesem Grund stets mit Humanalbuminlösung gegeben) wurden Secretin und CCK in derselben Dosierung wie bei den Inkubationsversuchen mit Blut mit 20 bzw. 250 ml 0,3 % Humanalbuminlösung 30 min bei 37° C inkubiert und anschließend in die V. femoralis verabreicht (Abb. 2 und 3). Dabei konnte weder für Secretin noch für CCK eine Änderung der biologischen Aktivität nachgewiesen werden.

3.3.1. Infusion von Secretin in die V. femoralis vor und nach Unterbindung des Ductus cysticus mit der A. cystica und der Ductus hepatici

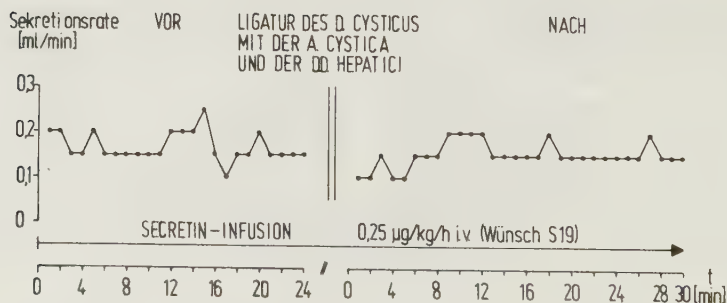


Abb. 4: Volumensekretionsrate während einer konstanten Secretininfusion in die V. femoralis vor und nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici (Hund B X)

Als ein Zielorgan für Secretin wurde die Gallenblase durch Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica ausgeschaltet. Um eine mögliche Elimination von Secretin über die Galle zu verhindern und einen Rückstau von Secretin und Galle in der Leber zu bewirken, wurden die Ductus hepatici lebernah ligiert.

Diese Versuchsreihe umfaßte 6 Hunde, die mit $0,125 \mu\text{g/kg/h}$ bzw. $0,25 \mu\text{g/kg/h}$ Secretin in die V. femoralis stimuliert wurden. Nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd.hepatici waren bei gleicher Dosierung die erhaltenen Sekretionsvolumina und Bikarbonatmengen vor und nach Ligatur konstant geblieben (Tab. 4, Abb. 4).

3.3.2. Infusion von Cholecystokinin in die V. femoralis vor und nach Unterbindung des D. cysticus mit der A. cystica und der Ductus hepatici

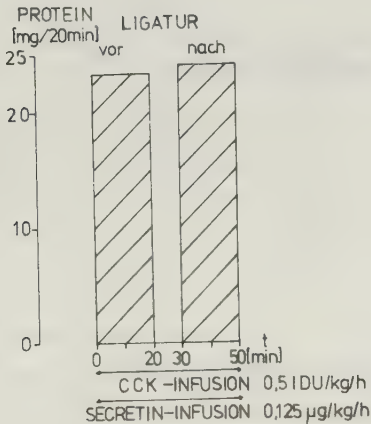


Abb. 5: Proteinsekretion bei CCK-Infusion in die V.femoralis während einer konstanten Secretininfusion vor und nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici (Hund L X)

Aus denselben Überlegungen wie bei Secretin wurde die Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici durchgeführt. Diese Serie umfaßte 5 Hunde, die mit 0,25, 0,5 oder 1,0 IDU/kg/h CCK während einer konstanten Secretininfusion stimuliert wurden. Bei gleicher Dosierung blieb die ausgeschiedene Eiweißmenge nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici unverändert (Tab. 5 und Abb. 5).

Die Serumbilirubinkonzentration stieg nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici bei 8 von den 11 Infusionshunden bis auf Werte von 2,64 mg% kontinuierlich an, während sie bei 3 Hunden unverändert blieb.

3.4.1. Infusion von Secretin in die V. femoralis vor und nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren

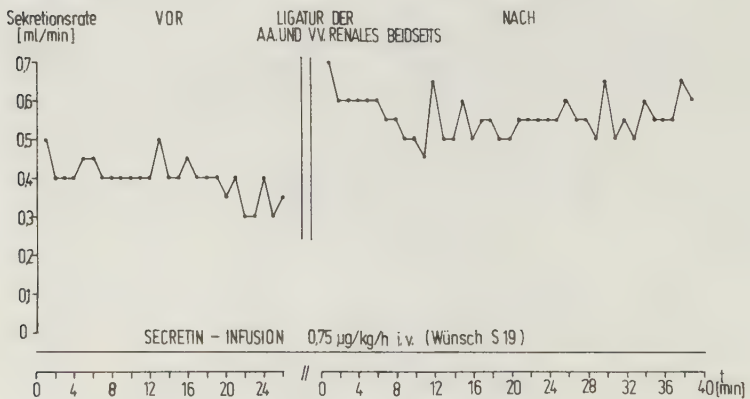


Abb. 6: Volumensekretionsrate während einer konstanten Secretininfusion in die V. femoralis vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits (Hund D XI)

Secretin wurde in einer Dosierung von 0,125 bis 1 $\mu\text{g/kg/h}$ verabreicht. Während einer konstanten Secretininfusion stieg die Volumensekretionsrate nach Ligatur der Aa. und Vv. renales kontinuierlich an und stellte sich auf ein neues und höheres Niveau ein (Abb. 6). Der Anstieg der Volumensekretionsrate nach Ligatur der Aa. und Vv. renales war statistisch signifikant ($N=9$; $p < 0,005$; vgl. Tab. 6) und betrug im Mittel 38 %. Auch die Bikarbonatsekretionsrate nach Ligatur der Aa. und Vv. renales stieg signifikant an ($N=9$; $p < 0,02$; vgl. Tab. 6), im Mittel um 50 %.

Während der ersten 6 Stunden nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren wurde nur bei 3 Hunden ein Anstieg des Kreatinins im Serum beobachtet, der jedoch nicht die obere Normgrenze (bei der angewandten Methode 1,25 mg%) überschritt.

Der Blutdruck wurde durch die Unterbindung der Aa. und Vv. renales nicht verändert.

3.4.2. Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren

Während einer konstanten Secretin-Infusion wurde CCK in einer Dosierung von 0,125 bis 2 IDU/kg KG verabreicht. Nach Ligatur der Aa. und Vv. renales stiegen Protein- und Amylasesekretion nach Injektion gleich hoher Dosen an ($N = 14$; $p < 0,005$; vgl. Tab. 7). Der Anstieg der relativen Wirksamkeit von CCK für den Parameter der Proteinsekretion betrug 53 % (Tab. 8 und Abb. 7), für den Parameter der Amylasesekretion 48 % (Tab. 8 und Abb. 7).

Die Kinetik der Protein- und Amylasesekretion, die einer Funktion 1. Ordnung folgt, läßt sich im semilogarithmischen Maßstab als Gerade darstellen. Die Steigungskoeffizienten dieser Geraden bleiben für die hier angewandten Dosen konstant. Der Anstieg der sezernierten Eiweiß- bzw. Amylasemenge nach Ligatur wird durch die Erhöhung und Verlängerung der maximalen Sekretionsrate bewirkt. Der Kurvenverlauf entspricht somit dem nach Injektion einer höheren Dosis vor Ligatur (Abb. 8).

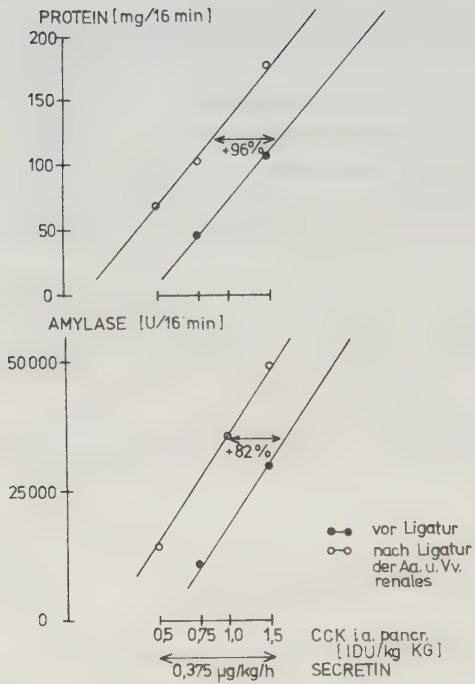


Abb. 7: Protein- und Amylasesekretion nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits (Hund K XI)

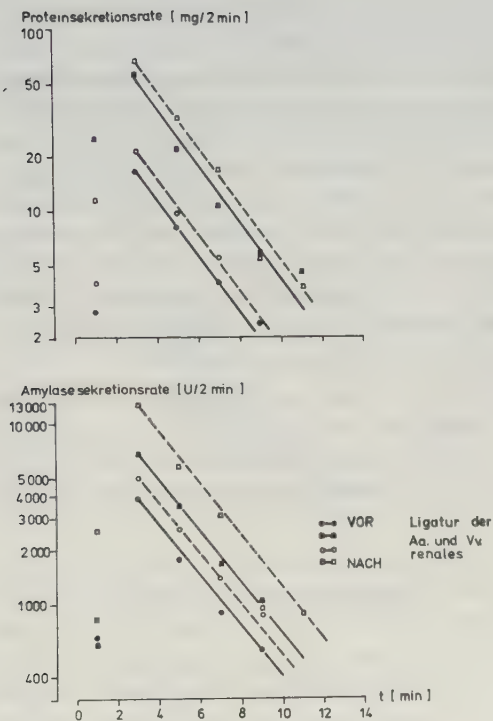


Abb. 8: Protein- und Amylasesekretionsrate nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits (Hund N XI)

3.4.3. Berechnung der biologischen Halbwertszeit von CCK vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits

Die Proteinsekretionsrate wurde über die Dosiswirkungsbeziehung in eine Dosiszeitkurve transformiert. Dabei wurde die Proteinsekretionsrate mit einer mittleren Sekretionsrate, bezogen auf die mittlere Sekretionszeit t_m verglichen. Die erhaltene Dosiszeitkurve folgt auf Grund des exponentiellen Abfalls der Proteinsekretionsrate einerseits und der logarithmischen Dosiswirkungsbeziehung andererseits einer Funktion 2. Ordnung, d.h. die Halbwertszeit von CCK ist inkonstant. Zur Berechnung der Halbwertszeit müssen deshalb entweder feste Bezugspunkte gesetzt oder die Funktion 2. Ordnung in zwei Funktionen 1. Ordnung zerlegt werden.

Da die Steigungskoeffizienten der Verlaufskurve der Proteinsekretion vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales konstant sind, entspricht die Halbwertszeit von CCK nach Ligatur den Werten vor Ligatur. Dies soll an der Dosiszeitkurve von Hund J XI veranschaulicht werden.

Für den Abfall der Aktivität von Dosis D_1 (3 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_1$ werden 1,1 min vor bzw. 1,15 min nach Ligatur, für den von D_2 (1,5 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_2$ 1,7 min bzw. 1,6 min und für den von D_3 (0,75 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_3$ 2,8 bzw. 2,85 min errechnet. Demnach beträgt die mittlere Halbwertszeit vor wie nach Ligatur 1,87 min (Abb. 9). Als Mittelwert von 4 Tieren werden 1,86 min erhalten (Tab. 9).

Bei Zerlegung der hyperbolischen Funktion in 2 Gerade g_1 (g_1') und g_2 (g_2') beziehen sich g_1 und g_2 auf den Kurvenverlauf vor Ligatur, g_1' und g_2' auf den nach Ligatur der Aa. und Vv. renales. Für die anfänglich steilere Verlaufsstrecke g_1 , g_1' fand sich eine Halbwertszeit von 0,85 min, für die flache Verlaufsstrecke g_2 , g_2' eine von 5,40 min sowohl vor wie nach Ligatur (Abb. 10). Als Mittelwert aus 4 Versuchen ergibt sich für den anfänglich steilen Kurvenverlauf vor wie nach Ligatur ein Wert von 0,71 min, für den flacheren Kurvenverlauf von 4,63 min (Tab. 10).

Wenngleich die Halbwertszeit vor und nach Ligatur konstant bleibt, nimmt die Sekretionszeit nach Injektion gleich hoher Dosen von CCK nach Ligatur auf Grund der Erhöhung und Verlängerung der maximalen Sekretionsrate, im Mittel um 0,8 min, zu, ein Befund, der mit dem nach Injektion höherer Dosen vor Ligatur vergleichbar ist.

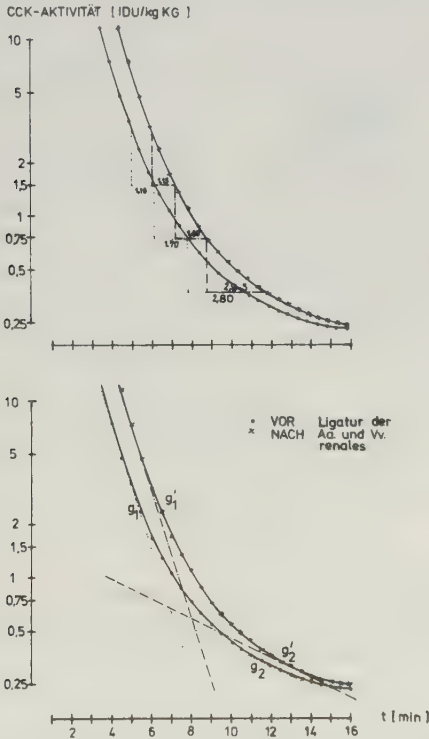


Abb. 9: Eliminationskurven nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits (Hund J XI)

Abb. 10: Wie Abb. 9 (oben), Zerlegung der Hyperbel in 2 Gerade

3.5.1. Infusion von Secretin in die V. femoralis vor und nach Extraktion beider Nieren

Um zu klären, ob die Ligatur von Aa. renales und Vv. renales beidseits die Nieren vollständig ausschaltet, wurde die Pankreasfunktion vor und nach Extraktion der Nieren untersucht.

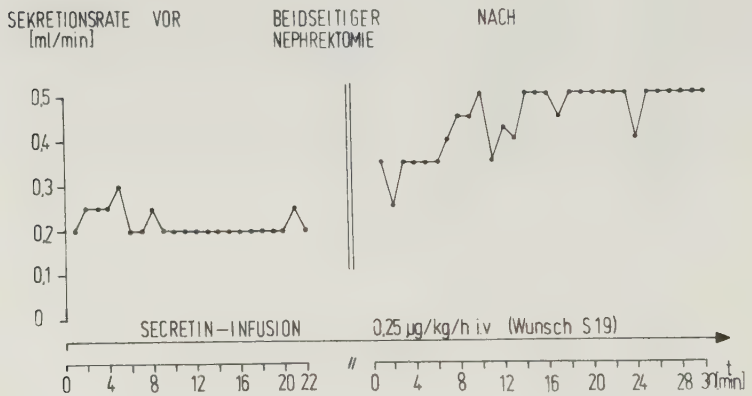


Abb.11: Volumensekretionsrate während einer konstanten Secretin-infusion in die V. femoralis vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund Z XI)

Secretin wurde dabei in der Dosierung von 0,0625 bis 0,75 $\mu\text{g/kg/h}$ infundiert. Wie nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren wurde auch nach beidseitiger Nephrektomie eine kontinuierliche Zunahme der Volumensekretionsrate beobachtet, die sich schließlich auf ein konstantes und höheres Niveau einpendelte (Abb.11). Der Anstieg des Sekretionsvolumens war nach beidseitiger Nephrektomie hoch

signifikant ($N=19$; $p<0,001$; vgl. Tab.11). Der prozentuale Anstieg des Saftflusses betrug nach Extraktion beider Nieren 38 %, ein Ergebnis, das dem nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren völlig entspricht.

Die Bikarbonatmenge nach beidseitiger Nephrektomie war ebenfalls signifikant ($N=19$; $p<0,005$; vgl. Tab. II), im Mittel um 44 % erhöht.

Ein Kreatininanstieg im Serum ergab sich nur bei 3 von 12 Tieren (bis 2,08 mg%).

Wie auch nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren wurde durch die beidseitige Nephrektomie der Blutdruck nicht beeinflusst. Bei 3 von 19 Tieren war ein kurzzeitiger Blutdruckabfall bei Extraktion zu beobachten, der sich aber schnell durch Gabe von Macrodex kompensieren ließ. Bei weiteren 3 von 19 Tieren war ein Anstieg des Blutdrucks nach Extraktion der ersten Niere erwähnenswert, der aber nach etwa 5 Minuten wieder auf sein Ausgangsniveau zurückkehrte. Bei Extraktion der zweiten Niere war ein solcher Blutdruckanstieg bei keinem Tier zu beobachten.

3.5.2. Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach Extraktion beider Nieren

Bei einer Dosierung von 0,0078125 bis 0,25 $\mu\text{g/kg}$ KG Secretin nahm die Volumensekretion nach Extraktion beider Nieren signifikant zu ($N=12$; $p<0,001$; Tab. 12). Auch für die Bikarbonatsekretion ließ sich noch eine Signifikanz erstellen ($N=12$; $p<0,05$; Tab.12). Da die nach Extraktion erhaltenen Dosiswirkungskurven parallel zu denen vor Extraktion verliefen, war ein Vergleich der relativen Wirksamkeit von Secretin nach beidseitiger Nephrektomie mit der vor Nephrektomie möglich. Die biologische Aktivität von Secretin, gemessen am Parameter der Volumensekretion, stieg nach Extraktion um 75,4 % an. Für den Parameter der Bikarbonatsekretion ergab sich eine Zunahme von 40,7 % (Tab. 13, Abb.12).

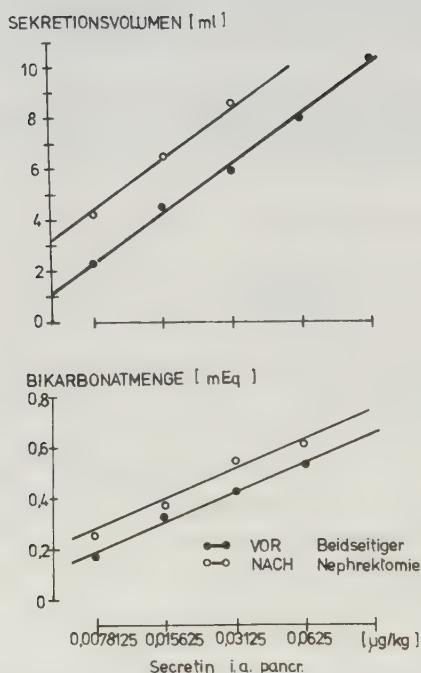


Abb.12: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund Y XI)

Die Volumensekretionsverlaufskurve nach Secretininjektion erreicht nach wenigen Minuten ein Plateau (maximale Sekretionsrate), dessen Höhe und Länge von der injizierten Secretindosis abhängt. Nach Durchlaufen eines Wendepunkts fällt sie nach dem Gesetz einer Exponentialfunktion ab (Gerade im semilogarithmischen Maßstab).

In einem bestimmten Dosisbereich sind die Steigungskoeffizienten dieser Geraden konstant, nach Injektion höherer Dosen werden sie kleiner, die Kurven damit flacher. Dieses Sekretionsverhalten bleibt nach Exzision grundsätzlich unverändert. Nach Exzision wird jedoch nach Injektion gleich hoher Secretindosen ein höheres und längeres Sekretionsplateau als vor Ausschaltung der Nieren erhalten. Nach Exzision beider Nieren werden die Steigungskoeffizienten auch bei niedrigen Secretindosen kleiner, die Kurven verlaufen flacher, ein Befund, der vor Exzision nur nach hohen Dosen beobachtet wird (Abb.13).

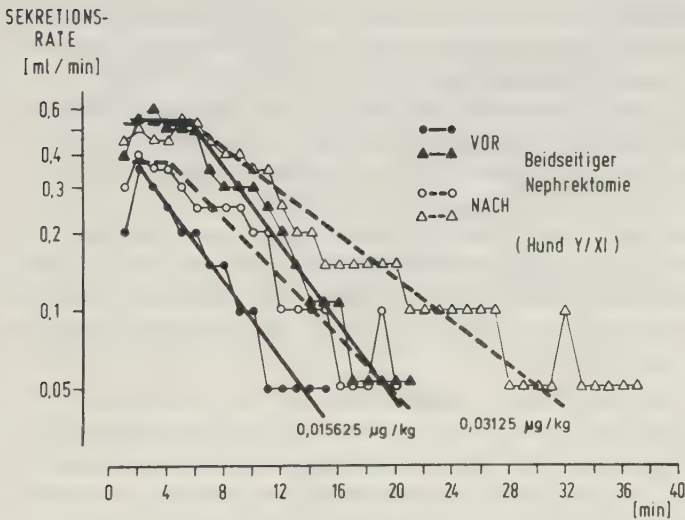


Abb.13: Volumensekretionsrate nach Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund Y XI)

3.5.3. Berechnung der biologischen Halbwertszeit von Secretin vor und nach Extraktion beider Nieren

Auf Grund der kleineren Steigungskoeffizienten und damit flacheren Kurven nach Extraktion wird die Zunahme der biologischen Halbwertszeit von Secretin nach Extraktion verständlich. Wie die Dosiszeitkurven von CCK (siehe oben) folgen auch jene von Secretin einer Funktion 2. Ordnung, weshalb auch die Halbwertszeit von Secretin inkonstant ist. Zu ihrer Berechnung müssen entsprechend der Halbwertszeitbestimmung von CCK entweder feste Bezugspunkte gesetzt oder die Funktion 2. Ordnung in zwei Funktionen 1. Ordnung zerlegt werden. Dies soll im folgenden an der Dosiszeitkurve von Hund I XII gezeigt werden.

Für die Abnahme der Aktivität von Dosis D_1 ($0,125 \mu\text{g/kg KG Secretin}$) auf $1/2 D_1$ werden Zeitwerte von 1,15 min, für die von D_2 ($0,0625 \mu\text{g/kg KG Secretin}$) auf $1/2 D_2$ 1,7 min, für die von D_3 ($0,03125 \mu\text{g/kg KG Secretin}$) auf $1/2 D_3$ 4,4 min erhalten; damit beträgt die mittlere Halbwertszeit bei Hund I XII 2,42 min. Nach Extraktion beider Nieren wird für den gleichen Dosisbereich von D_1 auf $1/2 D_1$ eine Zeit von 1,7 min, von D_2 auf $1/2 D_2$ von 2,85 min, von D_3 auf $1/2 D_3$ von 7,2 min errechnet; somit ergibt sich bei Hund I XII eine mittlere Halbwertszeit nach Extraktion von 3,92 min (Abb. 14). Als Mittelwert ($N=4$) werden für die biologische Halbwertszeit von Secretin vor Extraktion 2,85 min, nach Extraktion 5,11 min gefunden (vgl. Tab.14).

Bei Auflösung der logarithmischen Funktionen in 2 Geradenpaare g_1 und g_2 (vor Extraktion) bzw. g_1' und g_2' (nach Extraktion) sind die Werte bei Hund I XII für den anfänglich steilen Kurvenverlauf g_1 bzw. g_1' 1,1 bzw. 1,7 min, die Werte für den flacheren Kurvenverlauf g_2 bzw. g_2' 5,0 bzw. 6,4 min (Abb.15). Als Mittelwert von 4 Hunden wird für die steilere Verlaufsstrecke ein Wert von 1,1 min vor Extraktion, von 1,9 min nach Extraktion erhalten; für die flachere Verlaufsstrecke beträgt der Wert vor Extraktion 4,6 min, nach Extraktion 6,3 min (Tab.15).

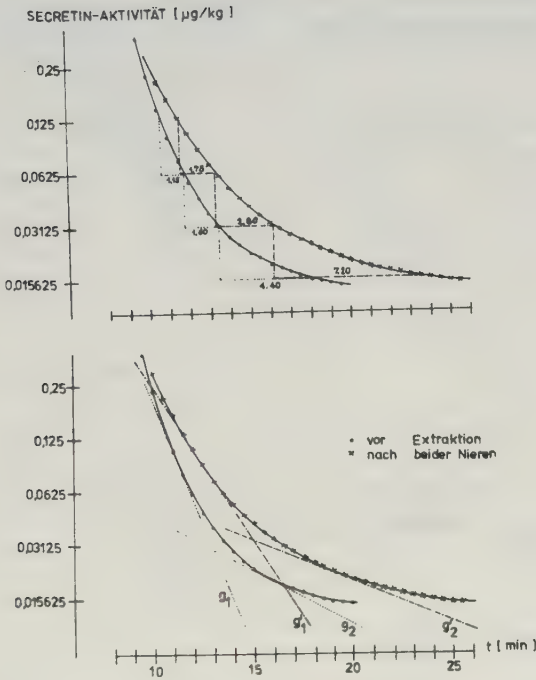


Abb. 14: Eliminationskurven nach Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund I XII)

Abb. 15: Wie Abb. 14 (oben), Zerlegung der Hyperbel in 2 Gerade

3.5.4. Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior vor und nach Exzision beider Nieren

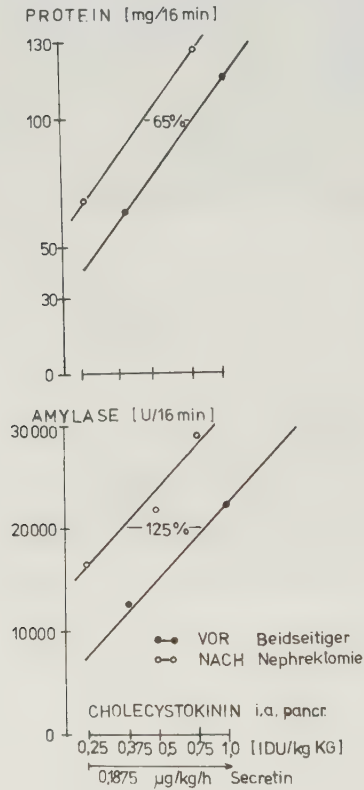


Abb.16: Protein- und Amylasesekretion nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund Q XI)

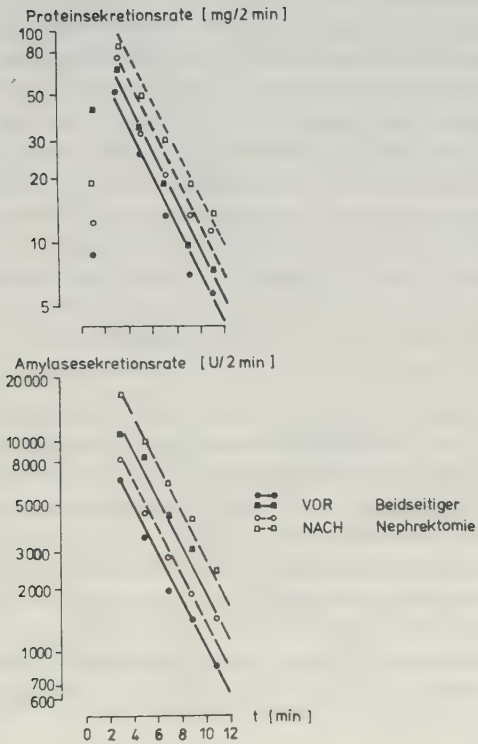


Abb.17: Protein- und Amylasesekretionsrate nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund R XI)

CCK wurde in einer Dosierung von 0,125 bis 2,0 IDU/kg KG während einer konstanten Secretininfusion verabreicht. Nach beidseitiger Nephrektomie zeigte die Proteinsekretion nach Injektion gleich hoher Dosen einen signifikanten Anstieg ($N=14$; $p<0,005$; Tab.16). Die Zunahme der relativen Wirksamkeit, die auf Grund paralleler Dosiswirkungskurven vor und nach Extraktion ermittelt werden konnte, betrug für den Parameter der Proteinsekretion 52 %, ein Ergebnis, das mit dem nach Ligatur der Aa. und Vv. renales übereinstimmt (Tab. 17 und Abb.16). Auch die Amylasesekretion nahm nach beidseitiger Nephrektomie bei Injektion gleich hoher Dosen von CCK signifikant zu ($N=14$; $p<0,001$; Tab.16). Die Zunahme der relativen Wirksamkeit betrug für den Parameter Amylasesekretion 91 % (Tab.17; Abb.16).

Nach Nephrektomie entspricht die durch CCK-Injektion erhaltene Kinetik der Protein- und Amylasesekretion der nach Ligatur der Aa. und Vv. renales. Die vermehrte Protein- und Amylasesekretion nach beidseitiger Nephrektomie wird durch die Steigerung und Verlängerung der maximalen Sekretionsrate bewirkt. Im Gegensatz zur Verlaufskurve der Volumensekretion nach Secretininjektion bleiben die Steigungskoeffizienten der Protein- und Amylasesekretion nach Extraktion ebenso wie nach Ligatur der Nierengefäße konstant, d.h. die Kurven verlaufen parallel, jedoch nach einem höheren Zeitwert verschoben. Damit verlängert sich die Sekretionszeit nach Nephrektomie im Mittel um 1,7 min.

3.5.5. Berechnung der biologischen Halbwertszeit von CCK vor und nach Extraktion beider Nieren

Die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von CCK wurde bereits bei den Ligaturversuchen ausführlich beschrieben (siehe oben). Als Beispiel wird die Dosiszeitkurve von Hund H XII angeführt.

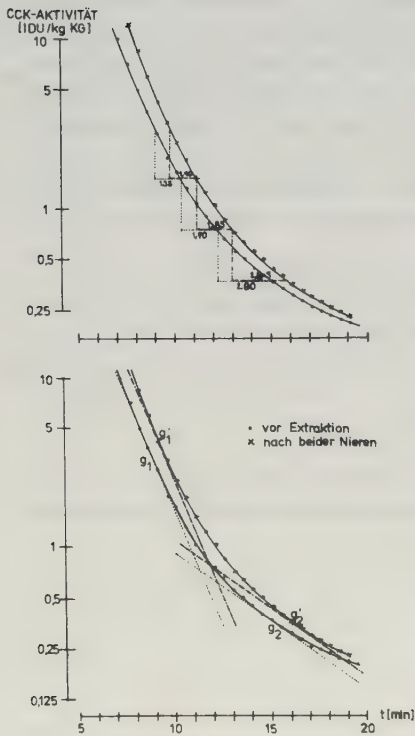


Abb. 18: Eliminationskurven nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund H XII)

Abb. 19: Wie Abb. 18 (oben), Zerlegung der Hyperbel in 2 Gerade

Für den Aktivitätsabfall von Dosis D_1 (3 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_1$ ergibt sich ein Zeitwert von 1,35 min vor und 1,4 min nach Extraktion, für den von D_2 (1,5 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_2$ von 1,9 bzw. 1,85 min, für den von D_3 (0,75 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_3$ ein Wert von 2,8 bzw. 2,85 min. Damit wird bei Hund H XII vor Extraktion eine mittlere Halbwertszeit von 2,02 min, nach Extraktion von 2,03 min erhalten (Abb. 18). Bei 4 Versuchstieren errechnen sich im Mittel 2,05 min vor wie nach beidseitiger Nephrektomie (Tab.18).

Bei Zerlegung der hyperbolischen Funktion in jeweils 2 Gerade g_1 (g_1') und g_2 (g_2') betrugen die Werte bei Hund H XII für g_1 (vor Extraktion) und g_1' (nach Extraktion) 1,1 min, für g_2 (vor Extraktion) und g_2' (nach Extraktion) 3,8 min (Abb.19). Als Mittelwerte ($N=4$) wurden für g_1 bzw. g_1' 0,99 bzw. 1,0 min, für g_2 bzw. g_2' 4,23 bzw. 4,24 min bestimmt (Tab. 19).

So war nach beidseitiger Nephrektomie wie nach Ligatur der Aa. und Vv. renales keine Veränderung der biologischen Halbwertszeit von CCK zu beobachten.

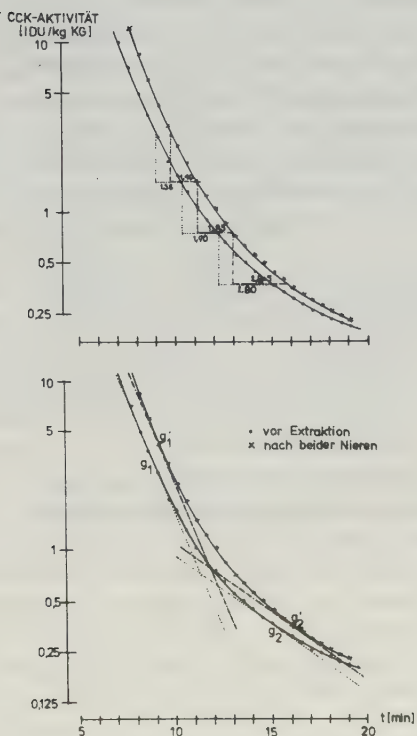


Abb. 18: Eliminationskurven nach Injektion von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior während einer konstanten Secretininfusion vor und nach beidseitiger Nephrektomie (Hund H XII)

Abb. 19: Wie Abb. 18 (oben), Zerlegung der Hyperbel in 2 Gerade

Für den Aktivitätsabfall von Dosis D_1 (3 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_1$ ergibt sich ein Zeitwert von 1,35 min vor und 1,4 min nach Extraktion, für den von D_2 (1,5 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_2$ von 1,9 bzw. 1,85 min, für den von D_3 (0,75 IDU/kg KG CCK) auf $1/2 D_3$ ein Wert von 2,8 bzw. 2,85 min. Damit wird bei Hund H XII vor Extraktion eine mittlere Halbwertszeit von 2,02 min, nach Extraktion von 2,03 min erhalten (Abb. 18). Bei 4 Versuchstieren errechnen sich im Mittel 2,05 min vor wie nach beidseitiger Nephrektomie (Tab.18).

Bei Zerlegung der hyperbolischen Funktion in jeweils 2 Gerade g_1 (g_1') und g_2 (g_2') betrugen die Werte bei Hund H XII für g_1 (vor Extraktion) und g_1' (nach Extraktion) 1,1 min, für g_2 (vor Extraktion) und g_2' (nach Extraktion) 3,8 min (Abb.19). Als Mittelwerte ($N=4$) wurden für g_1 bzw. g_1' 0,99 bzw. 1,0 min, für g_2 bzw. g_2' 4,23 bzw. 4,24 min bestimmt (Tab. 19).

So war nach beidseitiger Nephrektomie wie nach Ligatur der Aa. und Vv. renales keine Veränderung der biologischen Halbwertszeit von CCK zu beobachten.

4. D i s k u s s i o n

In Fortführung und Ergänzung der Untersuchungen von FÜLLNER (1975) konnte ein Verlust der biologischen Aktivität von Secretin und CCK nach Inkubation im Serum nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden die beiden Hormone in 0,3 % Humanalbuminlösung inkubiert. Dadurch sollte vermieden werden, daß die biologische Aktivität von Secretin und CCK durch eine Absorption der Peptide an den Kunststoffschläuchen des Infusionssystems vermindert wird. Nach Zugabe von Humanalbuminlösung fand sich jedoch keine Veränderung der biologischen Aktivität beider Hormone. Damit wurde ausgeschlossen, daß der fehlenden Aktivitätsminderung von Secretin und CCK nach Inkubation mit Blut ein falsch niedriger Kontrollwert zugrunde lag. Die Theorie einer "Secretinase" im Serum ist somit widerlegt (GREENGARD et al. 1941 a). Gegen eine Inaktivierung von CCK im Serum (GREENGARD et al. 1944; NARDI et al. 1963) sprechen Untersuchungen von HARTIALA und GERSHBEIN (1970) und LEHNERT et al. (1974 b). Die früher beobachtete Inaktivierung von Secretin und CCK im Serum ist wohl auf die Verwendung ungenügend gereinigter Hormonpräparationen zurückzuführen. Da es sich um Dünndarmextrakte handelt, dürften die Peptide durch unspezifische Proteasen inaktiviert worden sein (BRIDGEWATER et al. 1962). Die Verhinderung der Secretininaktivierung durch Sojabohnentrypsin-inhibitor (ROGERS 1951) wird an Hand der Spaltung des Secretinmoleküls durch Trypsin verständlich (MUTT und JORPES 1968).

Die biologische Aktivität von Secretin und CCK, infundiert in eine periphere Vene, wurde durch Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici nicht verändert. Durch diese Versuchsanordnung wurde für beide Hormone die Gallenblase als Zielorgan ausgeschaltet, eine Ausscheidung mit der Galle verhindert, mit Lebergalle ein Rückstau in der Leber und nachfolgend ein leichter Ikterus erzielt. KUROYANAGI et al. (1962) gaben nach Injektion von Gallensalzen während einer Secretininfusion eine Steigerung der Pankreassekretion beim Hund und HELLMANN (1970) eine solche beim Schwein an. Allerdings war bei vorheriger Mischung von Secretin und Gallensalzen dieser Effekt deutlich vermindert. Es ist anzunehmen, daß bei den vorliegenden Untersuchungen die Menge der rückgestauten Gallensalze in den großen Kreislauf nicht ausreichte, um eine deutliche Wirkung zu erzielen, da inner-

halb einer halben Stunde der Galledruck nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici so stark ansteigt, daß die Gallesekretion sistiert (GANONG 1971). Auf der anderen Seite könnten auf Grund der Versuchsanordnung Veränderungen an den Leberzellen selbst (Permeabilitätssteigerung der Leberzellmembran; Freisetzung lysosomaler Enzyme) auftreten, so daß die Inaktivierung von Secretin gesteigert wird. Für eine Inaktivierung von Secretin durch die Leber sprechen Untersuchungen von NECHELES et al. (1959) und SKILLMAN et al. (1962), die nach Verabreichung von Secretin in die V. portae eine verminderte Sekretionsantwort des exokrinen Pankreas auf Secretinstimulation nachwiesen. WAY et al. (1969) und LEHNERT et al. (1974 b) beobachteten eine Aktivitätsminderung von Secretin nur bei Injektion bzw. Infusion von niedrigen Dosen in die V. portae. So ist auch erklärlich, daß CURTIS et al. (1976 a) keine Veränderung der in der Zeiteinheit transportierten Secretinmenge durch die Leberpassage ermitteln konnten, da sie eine hochdosierte Secretininfusion verwendeten. BRIDGEWATER et al. (1962) fanden eine Inaktivierung von Secretin durch Leberextrakte, die auf Freisetzung von proteolytischen Enzymen beruht. Auf eine Inaktivierung durch die Leber weisen auch Perfusionsstudien von CHEY et al. (1971) hin. Für CCK scheidet die Möglichkeit der Inaktivierung als ganzes Molekül durch die Leber auf Grund von vergleichenden Infusionen in die V. portae und V. femoralis aus (BRIDGEWATER et al. 1963; WAY et al. 1969; BERRY und FLOWER 1971; LEHNERT et al. 1974 b). Auf der anderen Seite ist eine Steigerung der durch CCK stimulierten Protein- und Enzymsekretion nach Injektion von Gallensalzen nur beim Schwein nachgewiesen worden, so daß der fehlende Anstieg der Enzymsekretion nach Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici unter einer CCK-Stimulation auf Speziesdifferenzen beruhen könnte. Ebenso wie für Secretin müssen jedoch Veränderungen an der Leberzelle diskutiert werden, die möglicherweise zu einer Inaktivierung von CCK führen, da nach Ausschaltung des Zielorgans Gallenblase die biologische Aktivität von CCK nicht ansteigt.

Auf die Bedeutung der Niere als Inaktivierungsort von Secretin und CCK weist eindeutig der Anstieg der biologischen Aktivität beider Hormone nach Ausschaltung der Nieren hin. Diese erfolgte durch Ligatur sämtlicher Blutgefäße beider Nieren und auch durch beidseitige Nephrektomie. Die Ergebnisse waren einander entsprechend. Als Erklärung für die Steigerung der biologischen Aktivität der Hormone scheidet eine Urämie aus, da diese

sich langsam entwickelt, der Aktivitätsanstieg aber unmittelbar nach Ausschaltung der Nieren erfolgt. Zudem war während der mehrstündigen Versuchsdauer nur bei 30 % der Tiere ein Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum festzustellen, die höchstens 2,08 mg% erreichte, sich aber meist an der oberen Normgrenze bewegte. Auch eine Blutdruckveränderung als Ursache für die gesteigerte biologische Aktivität von Secretin und CCK scheidet aus. Bei Ligatur der Aa. und Vv. renales blieb der Blutdruck stets konstant, bei Nephrektomie stieg er in 15 % der Fälle nach Entfernung der ersten Niere kurzfristig an, kehrte dann zur Norm zurück und wurde durch Extraktion der zweiten Niere nicht mehr beeinflusst. Eine mögliche Erklärung für den kurzdauernden Anstieg wäre, daß im Moment der Nephrektomie die Narkose relativ zu flach war, so daß bei dem Eingriff eine peritoneale Reizung auftrat. Durch diese erfolgte ein massiver sympathico-adrenerger Reiz, der entweder eine durch Katecholaminausschüttung oder nerval bedingte Reninabgabe bewirkte, die wiederum die Blutdruckerhöhung zur Folge hatte. Eine Mehrdurchblutung des Pankreas als Ursache des Aktivitätsanstiegs beider Hormone scheidet ebenfalls aus, da eine Injektion von Secretin, welches die intestinale Durchblutung steigert, auf eine Secretin - CCK - Infusion keine vermehrte Enzymsekretion bewirkt.

Der Anstieg der biologischen Aktivität von Secretin um 75 % nach Extraktion beider Nieren stimmt gut mit den Ergebnissen von LEHNERT et al. (1974 b) und FÜLLNER (1975) überein, die nach Ligatur der Nierengefäße einen Aktivitätsanstieg um 78 %, nach Injektion in die A. renalis aber einen Verminderung der biologischen Aktivität von Secretin um 74 % feststellten. Vergleichbare Resultate zeigen auch die Untersuchungen von CURTIS et al. (1976 a), die für beide Nieren berechnet, eine Verminderung der Secretinmenge nach Nierenpassage zwischen 60 % (exogene Zufuhr) und 90 % (endogene Freisetzung) erhielten.

Nach Nephrektomie steigt die durch eine Secretininfusion konstant erhaltene Volumen- und Bikarbonatsekretionsrate auf ein neues und höheres Niveau an. Die dann konstant bleibende Sekretionsrate ist Ausdruck eines neuen Gleichgewichtszustands zwischen anflutender und eliminierter Secretinmenge. Demnach übernehmen andere Organe, wenigstens zu einem Teil, die fehlende

Elimination durch die Niere. Entsprechend fanden RHODES et al. (1975) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz radioimmunologisch eine höhere Secretinkonzentration als bei Normalpatienten.

Nach Nephrektomie stiegen nicht nur die auf Secretininjektion insgesamt sezernierten Volumina und Bikarbonatmengen an, es änderten sich auch die Sekretionsverlaufskurven. Zwar blieb die Kinetik im Prinzip erhalten (Anstieg - Maximum - exponentieller Abfall), das Sekretionsmaximum jedoch wurde nach Ausschaltung der Nieren verlängert und erhöht, die Steigungskoeffizienten der Sekretionsverlaufskurven wurden kleiner, die Kurven verliefen flacher. Vorausgesetzt, daß jeder Sekretionsrate eine definierte Secretinkonzentration zugeordnet werden kann, muß nach Nephrektomie eine geringere Eliminationsrate von Secretin - auch für die Secretininjektion - angenommen werden. Nach Injektion von Secretin in hoher Dosierung kommt es auch ohne beidseitige Nephrektomie zu einer Abflachung der Sekretionsverlaufskurven. Dies könnte damit erklärt werden, daß im Pankreas nur eine begrenzte Anzahl von Rezeptoren für Secretin zur Verfügung steht, die in einer bestimmten Kontaktzeit Secretin reversibel binden können. Dafür spricht auch, daß die maximale Sekretionsrate durch Erhöhung der injizierten Secretindosis nur bis zu einem Grenzwert gesteigert werden kann. ("Sättigungsdosis"). Nach Überschreiten dieser "Sättigungsdosis" kann das überschüssige Secretin nicht mehr gebunden werden und diffundiert in andere Kompartimente ab, aus denen es rückdiffundieren kann. Dadurch wird die maximale Sekretionsrate verlängert, die Kurve verläuft flacher. Nach Nephrektomie wird dieser Mechanismus schon bei Injektion von kleinen Secretinmengen in Gang gesetzt, da die Nieren als wichtigster Eliminationsort ausgeschaltet sind.

Dementsprechend wird die biologische Halbwertszeit von Secretin nach Nephrektomie verlängert. Nach den vorliegenden Ergebnissen beträgt die Halbwertszeit von Secretin vor Nephrektomie 2,85 min. Dieser Zeitwert ist sowohl mit den ebenfalls nach einer indirekten Methode berechneten Ergebnissen von CLARK et al. (1967) bei der Katze mit 3,3 min und LEHNERT et al. (1969) beim Hund mit 3,2 min vergleichbar als auch mit den durch radioimmunologische Messung erhaltenen Werten von BODEN et al. (1974) mit 2,8 min, RAYFORD et al. (1975a) mit 2,5 min, CURTIS et al. (1976 b) mit 2,45 min,

CURTIS et al. (1977) mit 2,84 min, jeweils beim Hund, und KOLTS und McGUIGAN (1977) beim Menschen mit 4,06 min. Damit scheint der Verlust der biologischen Aktivität mit dem der Immunreaktivität gekoppelt zu sein. Dieser Befund ist für künftige vergleichende Untersuchungen von Bedeutung, da eine Koppelung der radioimmunologischen und biologischen Aktivität nicht von vornherein als gegeben angesehen werden darf.

Nach beidseitiger Nephrektomie stieg nach den vorliegenden Ergebnissen die biologische Halbwertszeit von Secretin von 2,85 auf 5,11 min an. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit denen von CURTIS et al. (1977), die beim Hund einen Anstieg der radioimmunologisch bestimmten Halbwertszeit von Secretin von 2,84 auf 5,43 min beobachteten. Eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit für Gastrin gaben CLENDINNEN et al. (1973) von 2,54 auf 5,15 min (niedrige Gastrininfusionsrate) bzw. 2,85 auf 7,88 min (hohe Dosis) an.

Der Anstieg der biologischen Aktivität von CCK nach Ligatur sämtlicher Nierengefäße um 53 % bzw. nach beidseitiger Nephrektomie um 52 % (Parameter Proteinsekretion) stimmt gut überein mit dem Aktivitätsverlust von 56 % nach Injektion von CCK in die A. renalis (LEHNERT et al. 1974 a,b) und einer Extraktion von 56 % durch die Nieren an Hand einer radioimmunologischen Untersuchung (THOMPSON et al. 1975). Allerdings bestimmten THOMPSON et al. (1975) die CCK-Konzentration in der Aorta und nicht in der A. renalis. Da keine gleichzeitige Strömungsmessung durchgeführt wurde, konnte die in der Zeiteinheit eliminierte CCK - Menge nicht berechnet werden. Die gegenüber Secretin geringere Eliminationsrate von CCK durch die Nieren spricht dafür, daß CCK durch andere Kompartimente, möglicherweise seine Zielorgane, wie z.B. die Gallenblase, rascher eliminiert wird als Secretin. Außerdem muß erwähnt werden, daß weder die biologische noch die immunologische Aktivität von CCK an die Intaktheit des Gesamtmoleküls gebunden ist.

Die Kinetik der Protein- und Enzymsekretion nach CCK-Injektion verhält sich nicht analog zu der der Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Secretin-injektion, da selbst nach Injektion sehr hoher CCK-Mengen die maximale Eiweiß- und Enzymsekretionsrate noch erhöht werden kann. Dabei bleiben die Steigungskoeffizienten der Sekretionsverlaufskurven stets konstant.

Wird, wie für Secretin, eine begrenzte Anzahl von Rezeptoren im Pankreas angenommen, mit denen CCK eine reversible Bindung eingeht, so muß deren Zahl im Vergleich zu der von Secretin deshalb größer sein. Da die Protein- und Enzymsekretionsverlaufskurven auch nach Injektion sehr hoher Dosen von CCK parallel zueinander sind, ist zu diskutieren, daß der Sekretionsverlauf nur eine Funktion der Anfangskonzentration am Rezeptor ist. Dagegen spricht die Möglichkeit der fraktionierten Dosierung von CCK, die eine Refraktärperiode des Pankreas als Gesamtorgan ausschließt. Außerdem dürften sich nach Ausschaltung der Nieren die biologische Aktivität von CCK und die maximale Sekretionsrate nicht erhöhen, weil die Anfangskonzentration durch Gabe von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior konstant bleibt. Da die biologische Aktivität von CCK aber nach Ausschaltung beider Nieren sowohl bei Injektion des Hormons in die A. pancreaticoduodenalis superior wie auch in die V. femoralis (FÜLLNER 1975) in der gleichen Größenordnung ansteigt, muß es zu einer Rezirkulation von CCK aus dem großen Kreislauf ans Pankreas kommen. Im Gegensatz zu den Volumensekretionsverlaufskurven nach Secretininjektion werden die Steigungskoeffizienten der Enzymsekretionsverlaufskurven nach CCK-Injektion durch Ausschaltung beider Nieren nicht verkleinert. Dieses unterschiedliche Verhalten wird auch ohne Ausschaltung der Nieren nach Injektion sehr hoher Dosen von Secretin und CCK beobachtet. Als Erklärung hierfür könnte die kürzere Halbwertszeit von CCK gegenüber Secretin angeführt werden, die Ausdruck einer geringeren Rückdiffusion von CCK ans Pankreas ist. Für die stärkere Elimination von CCK durch andere Kompartimente (Zielorgane), im Vergleich zu Secretin, sprechen auch die verminderte biologische Aktivität von CCK, wenn es in die V. femoralis statt in die A. pancreaticoduodenalis superior verabreicht wird, und der geringere Aktivitätsverlust nach Injektion in die A. renalis.

Nach den vorliegenden Ergebnissen liegt die Halbwertszeit von CCK zwischen 1,85 und 2 min und in Untersuchungen von ROBBERECHT et al. (1975) beim Menschen zwischen 1,2 und 1,7 min. Durch radioimmunologische Bestimmungen erhielten, jeweils beim Menschen, GO und CATALAND (1974) einen Zeitwert von 3-6 min, RAYFORD et al. (1975 b) einen von 2,4 min (beim Hund einen von 2,6 min) und THOMPSON et al. (1975) einen von 2,5 min.

CURTIS et al. (1977) mit 2,84 min, jeweils beim Hund, und KOLTS und McGUIGAN (1977) beim Menschen mit 4,06 min. Damit scheint der Verlust der biologischen Aktivität mit dem der Immunreaktivität gekoppelt zu sein. Dieser Befund ist für künftige vergleichende Untersuchungen von Bedeutung, da eine Koppelung der radioimmunologischen und biologischen Aktivität nicht von vornherein als gegeben angesehen werden darf.

Nach beidseitiger Nephrektomie stieg nach den vorliegenden Ergebnissen die biologische Halbwertszeit von Secretin von 2,85 auf 5,11 min an. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit denen von CURTIS et al. (1977), die beim Hund einen Anstieg der radioimmunologisch bestimmten Halbwertszeit von Secretin von 2,84 auf 5,43 min beobachteten. Eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit für Gastrin gaben CLENDINEN et al. (1973) von 2,54 auf 5,15 min (niedrige Gastrininfusionsrate) bzw. 2,85 auf 7,88 min (hohe Dosis) an.

Der Anstieg der biologischen Aktivität von CCK nach Ligatur sämtlicher Nierengefäße um 53 % bzw. nach beidseitiger Nephrektomie um 52 % (Parameter Proteinsekretion) stimmt gut überein mit dem Aktivitätsverlust von 56 % nach Injektion von CCK in die A. renalis (LEHNERT et al. 1974 a,b) und einer Extraktion von 56 % durch die Nieren an Hand einer radioimmunologischen Untersuchung (THOMPSON et al. 1975). Allerdings bestimmten THOMPSON et al. (1975) die CCK-Konzentration in der Aorta und nicht in der A. renalis. Da keine gleichzeitige Strömungsmessung durchgeführt wurde, konnte die in der Zeiteinheit eliminierte CCK - Menge nicht berechnet werden. Die gegenüber Secretin geringere Eliminationsrate von CCK durch die Nieren spricht dafür, daß CCK durch andere Kompartimente, möglicherweise seine Zielorgane, wie z.B. die Gallenblase, rascher eliminiert wird als Secretin. Außerdem muß erwähnt werden, daß weder die biologische noch die immunologische Aktivität von CCK an die Intaktheit des Gesamtmoleküls gebunden ist.

Die Kinetik der Protein- und Enzymsekretion nach CCK-Injektion verhält sich nicht analog zu der der Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Secretin-injektion, da selbst nach Injektion sehr hoher CCK-Mengen die maximale Eiweiß- und Enzymsekretionsrate noch erhöht werden kann. Dabei bleiben die Steigungskoeffizienten der Sekretionsverlaufskurven stets konstant.

Wird, wie für Secretin, eine begrenzte Anzahl von Rezeptoren im Pankreas angenommen, mit denen CCK eine reversible Bindung eingeht, so muß deren Zahl im Vergleich zu der von Secretin deshalb größer sein. Da die Protein- und Enzymsekretionsverlaufskurven auch nach Injektion sehr hoher Dosen von CCK parallel zueinander sind, ist zu diskutieren, daß der Sekretionsverlauf nur eine Funktion der Anfangskonzentration am Rezeptor ist. Dagegen spricht die Möglichkeit der fraktionierten Dosierung von CCK, die eine Refraktärperiode des Pankreas als Gesamtorgan ausschließt. Außerdem dürften sich nach Ausschaltung der Nieren die biologische Aktivität von CCK und die maximale Sekretionsrate nicht erhöhen, weil die Anfangskonzentration durch Gabe von CCK in die A. pancreaticoduodenalis superior konstant bleibt. Da die biologische Aktivität von CCK aber nach Ausschaltung beider Nieren sowohl bei Injektion des Hormons in die A. pancreaticoduodenalis superior wie auch in die V. femoralis (FÜLLNER 1975) in der gleichen Größenordnung ansteigt, muß es zu einer Rezirkulation von CCK aus dem großen Kreislauf ans Pankreas kommen. Im Gegensatz zu den Volumensekretionsverlaufskurven nach Secretininjektion werden die Steigungskoeffizienten der Enzymsekretionsverlaufskurven nach CCK-Injektion durch Ausschaltung beider Nieren nicht verkleinert. Dieses unterschiedliche Verhalten wird auch ohne Ausschaltung der Nieren nach Injektion sehr hoher Dosen von Secretin und CCK beobachtet. Als Erklärung hierfür könnte die kürzere Halbwertszeit von CCK gegenüber Secretin angeführt werden, die Ausdruck einer geringeren Rückdiffusion von CCK ans Pankreas ist. Für die stärkere Elimination von CCK durch andere Kompartimente (Zielorgane), im Vergleich zu Secretin, sprechen auch die verminderte biologische Aktivität von CCK, wenn es in die V. femoralis statt in die A. pancreaticoduodenalis superior verabreicht wird, und der geringere Aktivitätsverlust nach Injektion in die A. renalis.

Nach den vorliegenden Ergebnissen liegt die Halbwertszeit von CCK zwischen 1,85 und 2 min und in Untersuchungen von ROBBERECHT et al. (1975) beim Menschen zwischen 1,2 und 1,7 min. Durch radioimmunologische Bestimmungen erhielten, jeweils beim Menschen, GO und CATALAND (1974) einen Zeitwert von 3-6 min, RAYFORD et al. (1975 b) einen von 2,4 min (beim Hund einen von 2,6 min) und THOMPSON et al. (1975) einen von 2,5 min.

Damit scheint die im Radioimmunoassay errechnete Halbwertszeit länger zu sein. Da bei den Bioassays CCK-Injektionen, bei den Radioimmunoassays jedoch CCK-Infusionen verwendet wurden, dürfte die Diskrepanz auf die unterschiedliche Applikationsart zurückzuführen sein.

Entgegen der Zunahme der Halbwertszeit von Secretin und Gastrin (CLENDINNEN et al. 1973) nach beidseitiger Nephrektomie nimmt die biologische Halbwertszeit von CCK - entsprechend den konstanten Steigungskoeffizienten der Enzymsekretionsverlaufskurven - nicht zu. Eine vergleichende radioimmunologische Bestimmung von CCK nach Nephrektomie liegt bis jetzt noch nicht vor. Als Ursache des fehlenden Anstiegs der biologischen Halbwertszeit von CCK ist die hohe Eliminationsrate (Proportionalität zur Hormonkonzentration im Serum?) in Zusammenhang mit der Inkonstanz der Halbwertszeit (Funktion 2. Ordnung) anzuführen. Da die Enzymsekretionsverlaufskurve nach CCK-Injektion durch Nephrektomie gegen einen höheren Zeitwert parallel verschoben und die Sekretionszeit insgesamt verlängert wird, muß angenommen werden, daß - trotz anscheinend gleicher Zeitwerte für die CCK-Halbwertszeit - die CCK-Spiegel nach Cholecystokinininjektion durch die Ausschaltung beider Nieren länger gegenüber dem Basalniveau erhöht sind.

Bezüglich der Elimination von Secretin und CCK durch die Niere ist anzunehmen, daß beide Hormone auf Grund ihres geringen Molekulargewichts glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus resorbiert werden. Da aber der Aktivitätsverlust die glomeruläre Filtrationsrate deutlich übersteigt, muß eine zusätzliche Extraktion der Hormone aus den peritubulären Kapillaren in den Tubulus angenommen werden. Für Insulin wurde dies von ZAHARKO et al. (1966), CHAMBERLAIN et al. (1967), RABKIN et al. (1972) und KATZ et al. (1973) postuliert, für Gastrin von CLENDINNEN et al. (1971), DAVIDSON et al. (1974) und GRACE et al. (1974). Die Absorption von Proteinen im proximalen Tubulus wurde von ROYCE (1968), MAACK und KINTER (1969) und VAN LIEN et al. (1970) nachgewiesen. Für ¹²⁵I-Insulin wurde dies durch autoradiographisch-immunologische Bestimmungen von BECK und FEDYNSKYJ (1967) bestätigt. Die resorbierten Proteinmoleküle werden durch Proteasen der proximalen Tubuluszellen abgebaut. Nicht wahrscheinlich

dagegen ist ein Abbau im Tubuluslumen mit anschließender Reabsorption der Aminosäuren. Im distalen Tubulus beobachteten RABKIN et al. (1972) keine signifikante Absorption von Insulin. Im Urin war nur eine verschwindend geringe Menge der Hormone meßbar. CURTIS et al. (1976) stellten für Secretin 0,4 % fest, CLENDINNEN et al. (1971), BOOTH et al. (1973), DAVIDSON et al. (1973) und FENDER et al. (1975) für Gastrin weniger als 2 %, CHAMBERLAIN et al. (1967) und KATZ et al. (1973) weniger als 1,5 % für Insulin. FÜLLNER (1975) konnte dementsprechend beim Hund für Secretin und CCK auch nach Injektion hoher Dosen in die A. renalis keine biologische Aktivität im Urin nachweisen.

5. Zusammenfassung

An 73 Hunden wurden Untersuchungen zur Inaktivierung und Elimination von Secretin und Cholecystokinin unter besonderer Berücksichtigung der Halbwertszeit und der Sekretionskinetik des exokrinen Pankreas durchgeführt.

1. In Vorversuchen wurde nachgewiesen, daß die biologische Aktivität von synthetischem Secretin (Wünsch S 19) der von hochgereinigtem natürlichem Secretin (G.I.H.) entspricht.
2. Die Inkubation von Secretin bzw. Cholecystokinin mit heparinisiertem Blut bzw. 0,3 % Humanalbuminlösung bewirkte keine Änderung der biologischen Aktivität beider Hormone.
3. Durch Ligatur des D. cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici blieb die biologische Aktivität von Secretin und Cholecystokinin unbeeinflusst.
4. Unter einer Secretininfusion stieg die Volumensekretionsrate nach Ligatur der Aa. und Vv. renales beidseits um 38 %, die pro Zeiteinheit sezernierte Bikarbonatmenge um 50 % an.
5. Die biologische Aktivität von CCK nahm nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren bezüglich des Parameters Proteinsekretion um 53 %, bezüglich des Parameters Amylasesekretion um 48 % zu.
6. Die maximale Protein- und Amylasesekretionsrate nach CCK-Injektion wurde durch beidseitige Ligatur der Aa. und Vv. renales erhöht, die Protein- und Amylasesekretionsverlaufskurven nach einem höheren Zeitwert hin parallel verschoben. Die Sekretionszeit nahm somit um 0,8 min zu. Da die Steigungskoeffizienten des exponentiellen Verlaufsteils konstant blieben, kam es jedoch zu keiner Veränderung der Halbwertszeit (1,8 min).
7. Durch beidseitige Nephrektomie stieg die durch eine Secretininfusion stimulierte Volumensekretionsrate um 38 %, die pro Zeiteinheit sezernierte Bikarbonatmenge um 44 % an.
8. Bei Injektion nahm die biologische Aktivität von Secretin nach beidseitiger Nephrektomie um 75 % (Parameter Volumensekretion) bzw. um 41 % (Parameter Bikarbonatsekretion) zu.
9. Die Volumensekretionsverlaufskurven nach Secretininjektion wiesen nach beidseitiger Nephrektomie eine Steigerung und Verlängerung der maximalen Sekretionsrate auf. Die Kurven verliefen flacher, die Halbwertszeit von Secretin nahm dadurch von 2,85 min auf 5,11 min nach Nephrektomie zu.

10. Bei Injektion betrug der Anstieg der biologischen Aktivität von CCK nach beidseitiger Nephrektomie 52 % (Parameter Proteinsekretion) bzw. 91 % (Parameter Amylasesekretion).
11. Die Kinetik der Protein- und Amylasesekretion nach CCK-Injektion verhielt sich nach Nephrektomie wie nach Ligatur der Blutgefäße beider Nieren. Die Halbwertszeit blieb unverändert bei 2 min, die Sekretionszeit insgesamt nahm jedoch um 1,7 min zu.

6. T a b e l l a r i s c h e r A n h a n g

Biologische Aktivität von Secretin

H u n d	W ü n s c h	G.I.H.	
		Parameter Volumensekretion (μ g/kg KG) (clin U/kg KG)	Parameter Bikarbonatsekretion (clin U/kg KG)
U IX	1	4,0	4,0
V IX	1	3,2	3,2
Y X	1	3,7	4,1
Z X	1	3,3	3,4
A XI	1	5,0	4,9
Σ		19,2	19,6
N = 5			
$\bar{x}$	1	3,84	3,92

Tab. 1: Vergleich der biologischen Aktivität von synthetischem Secretin (Wünsch S 19) mit natürlichem Secretin mit Zusatz von Cysteinhydrochlorid (G.I.H. Research Unit) am Parameter der Volumen- und Bikarbonatsekretion.

Injektion von Secretin in die V. femoralis
 ohne Inkubation mit Inkubation

Hund	Pankreassekretion				Blut- volumen (ml)
	Volumen (ml)	Bikarbonatmenge (mEq)	Volumen (ml)	Bikarbonatmenge (mEq)	
D IX	5,4	0,62	5,1	0,59	250
Q IX	12,7	1,64	13,4	1,69	250
R IX	3,8	0,35	4,4	0,40	250
E X	7,0	0,95	7,2	0,89	10
Q X	7,1	0,68	6,3	0,60	20
R X	4,1	0,42	4,3	0,46	20
Σ	40,1	4,66	40,7	4,63	
N = 6	$p < 0,70$ (Vol.)		$p < 0,90$ (Bik.)		
$\bar{x}$	6,7	0,77	6,8	0,77	

Tab. 2: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Injektion von gleich hohen Dosen Secretin in die V. femoralis, 30 min mit Blut bei 37°C inkubiert bzw. ohne vorausgegangene Inkubation.

Injektion von CCK in die V. femoralis

Hund	ohne Inkubation Proteinsekretion (mg/20 min)	mit Inkubation	Blutvolumen (ml)
Q IX	60,71	70,77	250
R IX	187,83	184,99	250
D X	116,60	125,45	250
X X	22,56	22,40	20
G XI	27,27	29,68	20
Σ	414,97	433,29	
N = 5	p < 0,30		
$\bar{x}$	82,99	86,66	

Tab. 3: Proteinsekretion nach Injektion von gleich hohen Dosen CCK, 30 min mit Blut bei 37°C inkubiert bzw. ohne vorausgegangene Inkubation in die V. femoralis jeweils während einer konstanten Secretininfusion.

Infusion von Secretin in die V. femoralis	
vor Ligatur	nach Ligatur

Hund	Pankreassekretion				Bilirubin- anstieg
	Volumen (ml/20min)	Bikarbonatmenge (mEq/20min)	Volumen (ml/20min)	Bikarbonatmenge (mEq/20min)	
V IX	4,4	0,40	6,8	0,78	-
A X	3,5	0,32	1,9	0,16	-
B X	3,3	0,30	3,2	0,26	+
F X	5,8	0,70	7,1	0,84	+
H X	1,2	0,03	1,2	0,02	+
M X	10,9	0,82	5,8	0,38	+
Σ	29,1	2,57	26,0	2,44	
N = 6	$p < 0,70$ (Vol.)		$p < 0,90$ (Bik.)		
$\bar{x}$	4,85	0,43	4,33	0,41	

Tab. 4: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Infusion gleich hoher Secretindosen in die V. femoralis vor und nach Ligatur des D.cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici.

Infusion von CCK in die V. femoralis

Hund	vor Ligatur Proteinsekretion mg/20 min	nach Ligatur	Bilirubin- anstieg
W IX	76,18	53,29	-
X IX	17,64	29,54	+
D X	37,73	46,86	+
K X	21,24	15,24	+
L X	23,08	24,14	+
Σ	175,87	169,07	
N = 5	$p < 0,90$		
$\bar{x}$	35,17	33,81	

Tab. 5: Proteinsekretion nach Infusion von CCK in die V. femoralis in gleich hoher Dosierung vor und nach Ligatur des D.cysticus mit der A. cystica und der Dd. hepatici während einer konstanten Secretininfusion.

Tab. 6: Volumen- und Bikarbonatsekretionsrate nach Infusion von Secretin in die V.femoralis bei gleich hohen Dosen vor und nach Unterbindung der Aa. und Vv. renales.

Injektion von CCK in die
A. pancreaticoduodenalis superior

	vor Ligatur		nach Ligatur	
Hund	Pankreassekretion			
	Protein (mg/16min)	Amylase (U/16min)	Protein (mg/16min)	Amylase (U/16min)
T X	7,52	3956	9,74	5647
	27,84	12729	29,60	12938
U X	46,21	19646	70,26	25367
	61,83	22529	102,99	32626
I XI	50,30	10624	50,88	11902
	130,31	24883	144,35	27489
J XI	92,74	31281	118,42	32004
	108,60	35506	168,63	40792
K XI	46,31	11012	101,37	24966
	106,85	30208	176,96	49298
L XI	37,21	5235	38,31	5949
	48,65	5880	58,97	9731
N XI	39,58	9105	52,54	12184
	132,26	17897	146,35	28033
Σ	936,21	240491	1269,37	318926
N = 14	p < 0,005 (Prot. u. Amyl.)			
$\bar{x}$	66,87	17178	90,67	22780

Tab. 7: Protein- und Amylasesekretion nach Injektion von Cholecysto-
kinin in die A. pancreaticoduodenalis superior bei gleich
hohen Dosen vor und nach Unterbindung der Aa. u. Vv. renales
beidseits während einer konstanten Secretininfusion in die
V. femoralis.

relative Wirksamkeit von Cholecystokinin (%)

Hund	nach Ligatur	
	Parameter Proteinsekretion	Parameter Amylasesekretion
T X	110	110
U X	250	250
I XI	120	122
J XI	140	111
K XI	195	182
M XI	123	120
N XI	130	142
Σ	1068	1037
N = 7		
$\bar{x}$	153	148

Tab. 8: Relative Wirksamkeit (%) von Cholecystokinin, injiziert in die A. pancreaticoduodenalis superior nach Unterbindung der Aa. und Vv. renales beidseits (Aktivität vor Unterbindung ist 100 %) während einer konstanten Secretininfusion.

T halb (m) CCK (min)

Hund	vor Ligatur	nach Ligatur
I XI	1,30	1,32
J XI	1,87	1,87
L XI	2,93	2,93
N XI	1,33	1,32
Σ	7,43	7,44
N = 4		
$\bar{x}$	1,86	1,86

Tab. 9: Vergleich der mittleren Halbwertszeit von CCK vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales.

	T halb (g_1) CCK		T halb (g_2) CCK	
	vor	nach	vor	nach
	Ligatur		Ligatur	
	g_1	g_1'	g_2	g_2'
I XI	0,50	0,50	5,30	5,30
J XI	0,85	0,85	5,40	5,40
L XI	1,00	1,00	4,30	4,30
N XI	0,50	0,50	3,50	3,50
Σ	2,85	2,85	18,50	18,50
N = 4				
$\bar{x}$	0,71	0,71	4,63	4,63

Tab.10: Vergleich der Halbwertszeit von CCK vor und nach Ligatur der Aa. und Vv. renales. Im linken Teil der Tabelle sind die Zeitwerte für den steilen Anfangsteil der Kurve (g_1 bzw. g_1'), im rechten Teil die für die flache Komponente (g_2 bzw. g_2') aufgeführt.

Infusion von Secretin in die V. femoralis
vor Extraktion nach Extraktion

Hund	Pankreassekretion				Kreatinin- anstieg
	Volumen (ml/20min)	Bikarbonatmenge (mEq/20min)	Volumen (ml/20min)	Bikarbonatmenge (mEq/20min)	
W X	14,7	1,34	19,2	1,60	
X X	9,8	1,32	13,1	1,61	
G XI	10,3	0,68	10,5	0,98	
H XI	8,8	1,00	12,6	1,94	+
Q XI	9,4	1,07	13,1	1,02	
R XI	8,8	0,84	10,4	0,94	+
S XI	8,2	1,03	12,5	1,31	
T XI	7,9	0,88	9,7	1,08	
W XI	8,0	1,00	9,8	1,18	
X XI	6,0	0,40	6,7	0,48	
Y XI	6,8	0,55	9,4	0,82	+
Z XI	4,3	0,55	13,9	2,17	
A XII	7,6	0,50	10,9	1,01	
B XII	4,9	0,46	5,9	0,76	
D XII	10,0	1,12	9,5	0,95	
G XII	8,0	0,91	10,9	1,18	
H XII	7,4	0,44	10,2	0,56	
I XII	4,6	0,44	8,8	1,10	
J XII	8,3	0,95	14,3	1,54	
Σ	153,8	15,48	211,4	22,23	
N = 19	$p < 0,001$ (Vol.)		$p < 0,005$ (Bik.)		
$\bar{x}$	8,1	0,81	11,1	1,17	

Tab. 11: Volumen- und Bikarbonatsekretionsrate nach Infusion von Secretin in die V.femoralis in gleicher Dosierung vor und nach Extraktion beider Nieren.

Injektion von Secretin in die
A. pancreaticoduodenalis superior

	vor Extraktion		nach Extraktion	
Hund	Pankreassekretion			
	Volumen (ml)	Bikarbonatmenge (mEq)	Volumen (ml)	Bikarbonatmenge (mEq)
X XI	4,7	0,25	8,4	0,49
	9,2	0,55	12,6	0,71
Y XI	2,3	0,17	4,2	0,25
	5,9	0,42	8,5	0,54
A XII	10,5	0,75	12,9	1,01
	6,1	0,49	8,7	0,57
B XII	3,3	0,35	3,6	0,28
	5,9	0,65	6,4	0,58
D XII	4,2	0,53	4,8	0,45
	1,3	0,12	1,5	0,14
I XII	1,1	0,11	2,3	0,21
	10,7	1,32	11,4	1,54
Σ	65,2	5,71	85,3	6,77
N = 12	p < 0,001 (Vol.)		p < 0,05 (Bik.)	
$\bar{x}$	5,43	0,48	7,11	0,56

Tab. 12: Volumen- und Bikarbonatsekretion nach Injektion von Secretin in die A. pancreaticoduodenalis superior bei gleich hohen Dosen vor und nach Extraktion beider Nieren.

Relative Wirksamkeit von Secretin (%)

Hund	nach Extraktion		Verabreichungs- art
	Parameter Volumensekretion	Parameter Bikarbonatsekretion	
X XI	305	210	Injektion
Y XI	217	172	Injektion
Z XI	174	154	Infusion
A XII	156	137	Injektion
B XII	116	87	Injektion
D XII	120	100	Injektion
I XII	140	125	Injektion
Σ	1228	985	
N = 7			
$\bar{x}$	175,4	140,7	

Tab. 13: Relative Wirksamkeit (%) von Secretin nach Injektion in die A. pancreaticoduodenalis superior bzw. Infusion in die V. femoralis nach Extraktion beider Nieren (Aktivität vor Extraktion = 100 %).

Hund	T halb (m) Secretin (min)	
	vor Extraktion	nach Extraktion
X XI	3,38	6,78
Y XI	2,80	4,95
A XII	2,80	4,80
I XII	2,42	3,92
Σ	11,40	20,45
N = 4		
$\bar{x}$	2,85	5,11

Tab. 14: Vergleich der mittleren Halbwertszeit von Secretin vor und nach Extraktion beider Nieren.

Hund	T halb (g_1) Secretin		T halb (g_2) Secretin	
	vor	nach	vor	nach
	Extraktion		Extraktion	
	g_1	g_1'	g_2	g_2'
X XI	1,5	2,9	5,4	7,4
Y XI	1,0	1,5	3,9	5,9
A XII	0,8	1,5	4,0	5,5
I XII	1,1	1,7	5,0	6,4
Σ	4,4	7,6	18,3	25,2
N = 4				
$\bar{x}$	1,1	1,9	4,6	6,3

Tab. 15: Vergleich der Halbwertszeit von Secretin vor und nach Extraktion beider Nieren. Im linken Teil der Tabelle sind die Zeitwerte für den steilen Anfangsteil der Kurve (g_1 bzw. g_1'), im rechten Teil die für die flache Komponente (g_2 bzw. g_2') aufgeführt.

Injektion von CCK in die
A. pancreaticoduodenalis superior

	vor Extraktion		nach Extraktion	
Hund	Pankreassekretion			
	Protein (mg/16min)	Amylase (U/16min)	Protein (mg/16min)	Amylase (U/16min)
W X	69,32	5689	89,81	6508
	114,68	9304	244,34	16874
H XI	20,61	4091	48,88	12898
	36,57	7821	66,01	14242
Q XI	64,75	12650	68,57	16554
	117,11	22221	124,71	29032
R XI	119,55	17161	187,98	23557
	188,86	42155	235,18	47940
T XI	30,52	4224	81,32	17387
	302,95	40268	332,05	60130
U XI	38,94	8626	48,57	15229
	49,39	8901	61,36	18581
H XII	23,84	1523	29,09	3474
	41,54	3645	57,98	6972
Σ	1218,63	188279	1675,85	289378
N = 14	p < 0,005 (Prot.)		p < 0,001 (Amyl.)	
$\bar{x}$	87,05	13449	119,70	20670

Tab. 16: Protein- und Amylasesekretion nach Injektion von Cholecystokin in die A. pancreaticoduodenalis superior in gleicher Dosierung vor und nach Extraktion beider Nieren während einer konstanten Secretininfusion in die V. femoralis.

Relative Wirksamkeit von Cholecystokinin (%)

Hund	nach Extraktion	
	Parameter Proteinsekretion	Parameter Amylasesekretion
H XI	167	181
Q XI	165	225
R XI	174	120
T XI	128	240
U XI	130	188
H XII	150	190
Σ	914	1144
N = 6		
$\bar{x}$	152	191

Tab. 17: Relative Wirksamkeit (%) von Cholecystokinin, injiziert in die A. pancreaticoduodenalis superior nach Extraktion beider Nieren (Aktivität vor Extraktion = 100 %) während einer konstanten Secretininfusion.

Hund	T halb (m) CCK (min)	
	vor Extraktion	nach Extraktion
W X	1,43	1,35
R XI	2,23	2,32
U XI	2,50	2,50
H XII	2,02	2,03
Σ	8,18	8,20
N = 4		
$\bar{x}$	2,05	2,05

Tab. 18: Vergleich der mittleren Halbwertszeit von CCK vor und nach Extraktion beider Nieren.

	T halb (g_1) CCK		T halb (g_2) CCK	
	vor	nach	vor	nach
	Extraktion		Extraktion	
	g_1	g_1'	g_2	g_2'
W X	0,95	0,95	3,60	3,60
R XI	0,80	0,80	4,40	4,35
U XI	1,10	1,15	5,10	5,20
H XII	1,10	1,10	3,80	3,80
Σ	3,95	4,00	16,90	16,95
N = 4				
$\bar{x}$	0,99	1,00	4,23	4,24

Tab. 19: Vergleich der Halbwertszeit von CCK vor und nach Extraktion beider Nieren. Im linken Teil der Tabelle sind die Zeitwerte für den steilen Anfangsteil der Kurve (g_1 bzw. g_1'), im rechten Teil die für die flache Komponente (g_2 bzw. g_2') aufgeführt.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- AGREN, G. and HAMMERSTEN, E.: The behaviour of crystallized secretin when digested with proteolytic enzymes. *J. Physiol.* 90, 330-334 (1937)
- ASCH, L. et WARTER, J.: Role du rein dans le métabolisme des hormones protéiques. *Path. Biol.* 15, 773-780 (1967)
- BABKIN, B.P.: *Secretory mechanism of the digestive glands*. 2nd ed. New York: Hoeber 1950
- BAYLISS, W.M. and STARLING, E.H.: The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol. (London)* 28, 325-353 (1902)
- BECK, L.V. and FEDYNSKYJ, N.: Evidence from combined immunoassay and radioautography procedures, that intact insulin-¹²⁵I-molecules are concentrated by mouse kidney proximal tubule cells. *Endocrinology* 81, 475-485 (1967)
- BERRY, H. and FLOWER, R.J.: The assay of endogenous cholecystokinin and factors influencing its release in the dog and cat. *Gastroenterology* 60, 409-420 (1971)
- BLOOM, S.R. and OGAWA, O.: Radioimmunoassay of human peripheral plasma secretin. *J. Endocr.* 58, XXIV-XXV (1973)
- BLOOM, S.R.: Radioimmunoassay of intestinal hormones. *Gut* 15, 502-510 (1974)
- BODANSZKY, M., ONDETTI, M.A., LEVINE, S.D., NARAYANAN, V.L., VON SALTZA, M., SHEEHAN, J.T., WILLIAMS, N.J. and SABO, E.F.: Synthesis of a heptacosapeptide amide with the hormonal activity of secretin. *Chem.Indust.* 42, 1757-1758 (1966)
- BODANSZKY, A., ONDETTI, M.A., MUTT, V. and BODANSZKY, M.: Synthesis of secretin. IV. Secondary structure in a miniature protein. *J. Amer. chem. Soc.* 91, 944-949 (1969)
- BODANSZKY, A., BODANSZKY, M., JORPES, E.J., MUTT, V. and ONDETTI, M.A.: Molecular architecture of peptide hormones, optical rotatory dispersion of cholecystokinin-pancreozymin, bradykinin and 6-glycine bradykinin. *Experientia* 26, 948 (1970)
- BODEN, G. and CHEY, W.Y.: Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay. *Endocrinology* 92, 1617-1624 (1973)

- BODEN, G., ESSA, N., OWEN, D.E. and REICHLE, F.A.: Effects of intra-duodenal administration of HCl and glucose on circulating immunoreactive secretin and insulin concentrations. J. clin. Invest. 53, 1185-1193 (1974)
- BOOTH, R.A.D., REEDER, D.D., HJELMQUIST, U.B., BRANDT, E.N. and THOMPSON J.C.: Renal inactivation of endogenous gastrin in dogs. Arch. Surg. 106, 851-854 (1973)
- BRIDGEWATER, A.B., KUROYANAGI, Y., CHILES, Th. and NECHELES, H.: Secretin inactivating enzyme in liver. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110, 852-855 (1962)
- BRIDGEWATER, A.B., KUROYANAGI, Y., GEISEL, T. and NECHELES, H.: Pancreozymin-cholecystokinin injected by portal and systemic routes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 1056-1058 (1963)
- BUSSOLATI, G., CAPELLA, C., SOLCIA, E., VASSALLO, G. and VEZZADINI, P.: Ultrastructural and immunofluorescent investigations on the secretin cell in the dog intestinal mucosa. Histochemie 26, 218-227 (1971)
- CHAMBERLAIN, M.J. and STIMMLER, L.: The renal handling of insulin. J. clin. Invest. 46, 911-919 (1967)
- CHEY, W.Y., HENDRICKS, J. and LORBER, S.H.: Inactivation of secretin by the liver. Clin. Res. 19, 389 (1971)
- CLARK, D.G., GREENWELL, J.R., HARPER, A.A., SANKEY, A.M. and SCRATCHERD, T.: The electrical properties of resting and secreting pancreas. J. Physiol. 189, 247-260 (1967)
- CLENDINNEN, B.G., DAVIDSON, W.D., REEDER, D.D., JACKSON, B.M. and THOMPSON, J.C.: Renal uptake and excretion of gastrin in the dog. Surg. Gynec. Obstet. 132, 1039 -1043 (1971)
- CLENDINNEN, B.G., REEDER, D.D., BRANDT, E.N. and THOMPSON, J.C.: Effect of nephrectomy on the rate and pattern of the disappearance of exogenous gastrin in dogs. Gut 14, 462-467 (1973)
- CURTIS, P.J., FENDER, H.R., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C.: Catabolism of secretin by the liver and kidney. Surgery 80, pp.259-265 (1976a)
- CURTIS, P.J., FENDER, H.R., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C.: Disappearance half-time of endogenous and exogenous secretin in dogs. Gut 17, 595-599 (1976 b)

- CURTIS, P.J., MILLER, T.A., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C.: The effect of nephrectomy on the catabolism of secretin. *Am. J. Surg.* 133, 52-54 (1977)
- DAVIDSON, W.D., SPRINGBERG, P.D. and FALKINBURG, N.R.: Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog. *Gastroenterology* 64, 955-961 (1973)
- DAVIDSON, W.D., MOORE, T.C., SHIPPEY W. and CONVALOFF, A.J.: Effect of bilateral nephrectomy and bilateral ureteral ligation on serum gastrin levels in the rat. *Gastroenterology* 66, 522-525 (1974)
- DEBAS, H.T. and GROSSMAN, M.I.: Hepatic inactivation of gastrointestinal hormones, in Program of the V Congresso Mundial de Gastroenterologica, Mexico City, Abstract No. 494 (1974)
- DOST, F.H.: *Grundlagen der Pharmakokinetik* (Thieme, Stuttgart 1968)
- DUCKWORTH, W.C.: Insulin and glucagon degradation by the kidney.
I. Subcellular distribution under different assay
Biochim. biophys. Acta 437, 518-530 (1976a)
- DUCKWORTH, W.C.: Insulin and glucagon degradation by the kidney.
II. Characterization of the mechanisms at neutral p H.
Biochim. biophys. Acta 437, 531-542 (1976b)
- FALCAO, H.A., WESDORP, R.I.C. and FISCHER, J.E.: Gastrin levels and gastric acid secretion in anephric patients and in patients with chronic and acute renal failure. *J. Surg. Res.* 18, 107-111 (1975)
- FENDER, H.R., RAMUS, N.I., RAYFORD, P.L., CURTIS, P. and THOMPSON, J.C.: Patterns of antral release and renal catabolism of heterogenous gastrin. *Surg. Forum* 26, 353-355 (1975)
- FÜLLNER, R.: Untersuchungen zur Inaktivierung der intestinalen Hormone Secretin und Cholecystokinin. Dissertation, I. Med.Fakultät der Universität München (1975)
- GANONG, W.F.: *Medizinische Physiologie*. Übersetzt, bearbeitet und ergänzt von AUERSWALD, W. (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit Binder, B., Haidenthaler, A. und Mlczoch, J. Berlin-Heidelberg-New York Springer 1971
- GO, V.L.W. and CATALAND, S.: Radioimmunoassay (RIA) of cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) in human serum. *Gastroenterology* 66, A-46/700 (1974)

- GRACE, S.G., DAVIDSON, W.D. and STATE, D.: Renal mechanisms for removal of gastrin from the circulation. *Surg. Forum* 25, 323-325 (1974)
- GREENGARD, H., STEIN, I.F. and IVY, A.C.: Secretinase in blood serum. *Am. J. Physiol.* 133, 121-127 (1941a)
- GREENGARD, H., STEIN, I.F. and IVY, A.C.: Modification of the pancreatic response to secretin by urine and urine concentrates. *Am. J. Physiol.* 134, 245-250 (1941b)
- GREENGARD, H., GROSSMAN, M.I., WOOLEY, J.R. and IVY, A.C.: A confirmation of the presence of pancreozymin in the duodenal mucosa. *Science* 99, 350-351 (1944)
- GROSSMAN, M.I.: The physiology of secretin. In: *Vitamins and Hormones* (NY) 16, 179-203 (1958)
- GROSSMAN, M.I.: Structure of secretin. *Gastroenterology* 57, 610-611 (1969)
- GROSSMAN, M.I.: Control of pancreatic secretion. In: I.T. BECK and D.G. SINCLAIR (eds.), *The exocrine pancreas*. London: Churchill 1971
- HARPER, A.A. and RAPER, H.S.: Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *J. Physiol.* 102, 115-125 (1943)
- HARPER, A.A.: Hormonal control of pancreatic secretion. In: C.F. CODE and W. HEIDEL (eds.), *Handbook of Physiology*, Section 6, Vol. II. Secretion. Washington D.C.: American Physiological Society 1967
- HARTIALA, K. and GERSHBEIN, L.L.: Studies on the inactivation of pancreozymin concentrates. *Acta endocrinologica* 63, 519-526 (1970)
- HARVEY, R.F., DOWSETT, L., HARTOG, M. and READ, A.E.: A radioimmunoassay for cholecystokinin-pancreozymin. *Lancet* 1973 II, (826-828)
- HARVEY, R.F., DOWSETT, L., HARTOG, M. and READ, A.E.: Radioimmunoassay of cholecystokinin-pancreozymin. *Gut* 15, 690-699 (1974)
- HELLMANN, G.: Der Einfluß von Gallensalzen auf die exokrine Sekretion des Pankreas beim Schwein. Dissertation, I. Med. Fakultät der Universität München (1970)
- HICKSON, J.C.D.: The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig. *J. Physiol.* (London) 206, 299-322 (1970)

- HJELMQUIST, U.B.E., REEDER, D.D., BRANDT, E.N. and THOMPSON, J.C.:
Effect of the kidney on endogenous gastrin. *Surg. Forum* 23,
318-320 (1972)
- HOLOHAN, K.N., MURPHY, R.F., FLANAGAN, R.W.J., BUCHANAN, K.D. and
ELMDRE, D.T.: Enzymic iodination of the histidyl residue of
secretin: A radioimmunoassay of the hormone. *Biochim.*
biophys. Acta 322, 178-180 (1973)
- HUBEL, K.A.: Secretin: A long progress note. *Gastroenterology* 62,
318-341 (1972)
- IVY, A.C. and OLDBERG, E.: A hormone mechanism for gallbladder con-
traction and evacuation. *Am. J. Physiol.* 86, 599-613 (1928)
- JENDRASSIK, L. und CLEGHORN, R.A.: Photometrische Bilirubinbestimmung.
Biochem. Z. 289, 1-6 (1937)
- JORPES, J.E., MUTT, V., MAGNUSSON, S. and STEELE, B.B.: Aminoacid com-
position and N-terminal aminoacid sequence of porcine secretin.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 9, 275-279 (1962)
- JORPES, J.E. and MUTT, V.: Cholecystokinin and pancreozymin, one single
hormone ? *Acta Physiol. Scand.* 66, 196-202 (1966)
- JORPES, J.E. und MUTT, V.: Cholecystokinin (CCK). *Physiologie und klini-
sche Anwendung. Klin. Wschr.* 48, 65-70 (1970)
- KATZ, A.I. and RUBENSTEIN, A.H.: Metabolism of proinsulin, insulin and
C-peptide in the rat. *J. clin. Invest.* 52, 1113-1121 (1973)
- KIBRICK, A.C. and CLEMENTS, A.B.: A comparative study of the serum
albumin-globulin ratio, the cephalin-cholesterol flocculation,
and the thymol turbidity tests for liver function. *J. Lab.*
clin. Med. 33, 662-671 (1948)
- KOLTS, B.E. and MCGUIGAN, J.E.: Radioimmunoassay measurement of secretin
half-life in man. *Gastroenterology* 72, 55-60 (1977)
- KUROVANAGI, Y., CHILES, T. and NECHELES, H.: Effect of bile salt on pan-
creatic secretion of the dog. *Am. J. Physiol.* 203, 241-242 (1962)
- LAGERLÖF, H.O., EK, S.Y. and NYBERG, A.: The duodenal secretion in man as
a function of secretin dose and secretin inactivation. *Gastro-
enterology* 43, 174-180 (1962)

- LEFEBVRE, P.J., LUYCKX, A.S. and NIZET, A.H.: Renal handling of endogenous glucagon in the dog: Comparison with insulin. *Metabolism* 23, 753-761 (1974)
- LEFEBVRE, P.J. and LUYCKX, A.S.: Effect of acute kidney exclusion by ligation of renal arteries on peripheral plasma glucagon levels and pancreatic glucagon production in the anesthetized dog. *Metabolism* 24, 1169-1176 (1975)
- LEFEBVRE, P.J. and LUYCKX, A.S.: Plasma glucagon after kidney exclusion: Experiments in somatostatin-infused and in eviscerated dogs. *Metabolism* 25, 761-768 (1976)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., DOST, F.H., FRITZ, H., HUTZEL, M. und WERLE, E.: Bestimmung der Halbwertszeit von Secretin. *Klin. Wschr.* 47, 1200-1204 (1969)
- LEHNERT, P.: Studien zur Physiologie des exokrinen Pankreas. Dissertation, I. Med. Fakultät der Universität München (1970a)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., DOST, F.H., FRITZ, H., HUTZEL, M. und WERLE, E.: Bestimmung der Halbwertszeit von Cholecystokinin. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 351, 983-989 (1970b)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., FRITZ, H. und WERLE, E.: Kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 6, 9-22 (1972)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., RÖDER, O., ZOELCH, M., FORELL, M.M., WÜNSCH, E., JAEGER, E. und MARTENS, H.L.: Bestimmung der biologischen Aktivität von synthetischem Secretin. *Klin. Wschr.* 51, 44-46 (1973)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., FÜLLNER, R. und FRÜHAUF, S.: Zur Inaktivierung von Secretin und Cholecystokinin durch die Niere. *Z. Gastroent.* 12, 269-272 (1974 a)
- LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., FÜLLNER, R., FRÜHAUF, S., FRITZ, H., HUTZEL, M. und WERLE, E.: Studies on the elimination of secretin and cholecystokinin with regard to the kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 11, 51-63 (1974 b)
- LIEW, J.B.van, BUENTIG, W., STOLTE, H. and BOYLAN, J.W.: Protein excretion: Micropuncture study of rat capsular and proximal tubule fluid. *Am. J. Physiol.* 219, 299-305 (1970)

- MAACK, Th. and KINTER, W.B.: Transport of protein by flounder kidney tubules during long-term incubation. *Am. J. Physiol.* 216, 1034-1043 (1969)
- MAKHOLOUF, G.M.: Calculation of half-life of gastrointestinal hormones from dose-response and time-response curves in man. *Gastroenterology* 62, 695-697 (1972)
- MALAGELADA, J.R., GO, V.L.W. and SUMMERSKILL, W.H.J.: Differing sensitivities of gallbladder and pancreas to cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) in man. *Gastroenterology* 64, 950-954 (1973)
- MUNSHID, H.A., LIEDBERG, G., REHFELD, J.F., SUNDLER, F., LARSSON, L.I. and HAKANSON, R.: Effect of bilateral nephrectomy on serum gastrin concentration, gastric histamine content, histidine decarboxylase activity and acid secretion in the rat. *Scand. J. Gastroent.* 11, 87-91 (1976)
- MUTT, V. and JORPES, J.E.: Secretin: Isolation and determination of structure. *Proc. of the fourth international symposium on the chemistry of natural products*, Stockholm 1966, Sect. 2c-3
- MUTT, V. and JORPES, J.E.: Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin. I. Cleavage with thrombin and with trypsin. *Europ. J. Biochem.* 6, 156-162 (1968)
- NARDI, G.L., GREEP, J.M., CHAMBERS, D.A., McCRAE, C. and SKINNER, D.B.: Physiologic peregrinations in pancreatic perfusion. *Ann.Surg.* 158, 830-839 (1963)
- NECHELES, H., OGAWA, T., CHILES, Th. and LEVINSON, M.: Effect of secretin into portal or peripheral vein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102, 110-112 (1959)
- OLOWO-OKORUN, M.O. and AMURE, B.O.: The role of the kidney in gastrin metabolism in the rat. *Experientia* 30, 1029-1030 (1974)
- ONDETTI, M.A., NARAYANAN, V.L., von SALTZA, M., SHEEHAN, J.T., SABO, E.F. and BODANSZKY, M.: The synthesis of secretin. III. The fragment condensation approach. *J. Amer. chem. Soc.* 90, 4711-4716 (1968)
- ONDETTI, M.A., PLUSCEC, J., SABO, E.F., SHEEHAN, J.T., WILLIAMS, N.: Synthesis of cholecystokinin-pancreozymin. I. The C-terminal dodecapeptide. *J. Amer. chem. Soc.* 92, 195-199 (1970)

- PETERSEN, H.: The effect of pure natural secretin on the bicarbonate secretion into duodenum in man. *Scand. J. Gastroent.* 5, 105-111 (1970)
- PODLAK, J.M., BLOOM, S., COULLING, I. and PEARSE, A.G.E.: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* 12, 605-610 (1971)
- POPPER, H., MANDEL, E. und MAYER, M.: Zur Kreatininbestimmung im Blute. *Biochem. Z.* 291, 354 (1937)
- RABKIN, R., RUBENSTEIN, A.H. and COLWELL, J.A.: Glomerular filtration and proximal tubular absorption of insulin ¹²⁵-I. *Am. J. Physiol.* 223, 1093-1096 (1972)
- RAMUS, N.I., FENDER, H.R., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C.: The effect of transit of the kidney on exogenous CCK. *Gastroenterology* 68, A-113/970 (1970)
- RAYFORD, P.L., CURTIS, P., FENDER, H.R. and THOMPSON, J.C.: Radioimmunoassay measurement of disappearance half-time of secretin. *Surg. Forum* 26, 385-386 (1975a)
- RAYFORD, P.L., FENDER, H.R., RAMUS, N.I. and THOMPSON, J.C.: Disappearance half-time of exogenous cholecystokinin from circulation in man and dogs. *Gastroenterology* 68, A-114/971 (1975b)
- RHODES, R.A., CHEY, W.Y., TAI, H.H. et al.: Hypersecretinemia associated with renal failure. *Clin. Ewa* 23, 255 A (1975), zitiert bei KOLTS, B.E. and MCGUIGAN, J.E.: Radioimmunoassay measurement of secretin half-life in man. *Gastroenterology* 72, 55-60 (1977)
- REEDER, D.D., JACKSON, B.M., BRANDT, E.N. and THOMPSON, J.C.: Rate and pattern of disappearance of exogenous gastrin in dogs. *Am. J. Physiol.* 222, 1571-1574 (1972)
- REEDER, D.D., BECKER, H.D., SMITH, N.J., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C.: Measurement of endogenous release of cholecystokinin by radioimmunoassay. *Ann. Surg.* 178, 304-310 (1973)
- RICHTERICH, R.: *Klinische Chemie, Theorie und Praxis*; 2. Aufl. (Karger, Basel 1968)
- RICK, W. und STEGBAUER, H.P.: α -Amylase. In BERGMAYER, H.U. (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*. Bd. I. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1970

- ROBBERECHT, P., CREMER, M., VANDERMEERS, A., VANDERMEERS-PIRET, M.C., COTTON, P., DE NEEF, P. and CHRISTOPHE, J.: Pancreatic secretion of total protein and of three hydrolases collected in healthy subjects via duodenoscopic cannulation. Effects of secretin, pancreozymin, and caerulein. *Gastroenterology* 69, 374-379 (1975)
- ROGERS, G.E.: Enzymatic inactivation of secretin. *Nature* 167, 771-772 (1951)
- ROYCE, P.C.: Characterization of a renal-dependent rat serum protein. *Am. J. Physiol.* 215, 1429-1434 (1968)
- SCRATCHERD, T., CASE, R.M. and SMITH, P.A.: A sensitive method for the biological assay of secretin and substances with "secretin-like" activity in tissues and biological fluids. *Scand. J. Gastroent.* 10, 821-828 (1975)
- SCRIBNER, B.H. and CAILLOUETTE, J.C.: Improved method for the bedside determination of bicarbonate in serum. *J. Amer. med. Ass.* 155, 644-648 (1954)
- SKILLMAN, J.J., SILEN, W. and HARPER, H.A.: Role of the liver in secretin inactivation. *Am. J. Physiol.* 202, 347-348 (1962)
- STRAUS, E., URBACH, H.J. and YALOW, R.S.: Comparative reactivities of ¹²⁵I secretin and ¹²⁵I-6-tyrosyl secretin with guinea pig and rabbit anti-secretin sera. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 64, 1036-1040 (1975)
- TAI, H.H. and CHEY, W.Y.: Simultaneous radioimmunoassay of secretin and gastrin. *Anal. Biochem.* 74, 12-24 (1976)
- THOMPSON, J.C., FENDER, H.R., RAMUS, N.I., VILLAR, H.V. and RAYFORD, P.L.: Cholecystokinin metabolism in man and dogs. *Ann. Surg.* 182, 496-504 (1975)
- WAY, L.W., JOHNSON, L.R. and GROSSMAN, M.I.: Comparison of pancreatic response to portal and systemic venous administration of secretin, cholecystokinin and caerulein. *Fed. Proc.* 28, 274 (1969)
- WEBER, E.: *Grundriß der biologischen Statistik*. 5. Auflage. Jena: Gustav Fischer 1964

- WEBER, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1170-1174 (1965)
- WÜNSCH, E., JAEGER, E., DEFFNER, M., SCHARF, R. und LEHNERT, P.: Zur
Synthese der Sekretins, VI. Reindarstellung des synthetischen
Sekretins. Chem. Ber. 105, 2515-2522 (1972)
- YOUNG, J.D., LAZARUS, L. and CHISHOLM, D.J.: Radioimmunoassay of secretin
in human serum. J. nucl. Med. 9, 641-642 (1968)
- YOUNG, J.D., LAZARUS, L. and CHISHOLM, D.J.: Radioimmunoassay of pan-
creozymin/cholecystokinin in human serum. J. nucl. Med. 10,
743-745 (1969)
- ZAHARKO, D.S., BECK, L.V. and BLANKENBAKER, R.: Role of the kidney in
the disposal of radioiodinated and nonradioiodinated insulin
in dogs. Diabetes 15, 680-685 (1966)

Herrn Prof. Dr. M.M. Forell möchte ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung meiner Arbeit herzlich danken.

Herrn Prof. Dr.Dr. E. Werle, vormaliger Vorstand des Instituts für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Universität München, und Herrn Prof. Dr. H. Fritz, Leiter der Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie an der Chirurgischen Klinik der Universität München, bin ich wegen des Entgegenkommens, die tierexperimentellen Untersuchungen, in ihrem Institut durchführen zu dürfen, zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Lehnert für die stete Förderung meiner Arbeit und die wissenschaftliche Anleitung.

Frau H. Kretschmann, Frä. E. Hotz und Frau G. Wirth danke ich für die gute technische Assistenz.

L e b' e n s l a u f

Am 11. Mai 1951 wurde ich als Tochter des Maschinenschlossers Johann Hempen und seiner Frau Josefine, geborene Bergweiler, in Winhöring, Burg geboren. Ich besuchte von 1957 bis 1961 die Volksschule in Winhöring und anschließend das Ruperti-Gymnasium in Mühldorf, an dem ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich im Oktober 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1973 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1976 die ärztliche Prüfung ablegte.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin an der Medizinischen Klinik, Innenstadt der Universität München tätig.

